



Introduction

Intro 1. Élaboration et objectif du Répertoire

Le *Répertoire Commenté des Médicaments* (ci-après appelé “Répertoire”) est publié par le “**Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique**” (CBIP). Le CBIP est une asbl qui est agréée et subsidiée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). (voir cbip.be > A propos de nous).

Les textes introductifs de chaque chapitre sont entièrement révisés une fois par an et publiés sur le site entre décembre et juin. Les spécialités sur le site sont mises à jour au moins trois fois par mois (voir *Intro.2.2.2.*).

Le Répertoire peut être téléchargé en **version PDF**. Via la *page d'accueil du Répertoire*, vous pouvez télécharger :

On peut trouver **l'application mobile du Répertoire** dans le Google Play Store (Android) et l'Apple Store (iOS) en cherchant “CBIP”.

Objectif du Répertoire

L'objectif du Répertoire est de fournir aux professionnels de la santé des informations indépendantes sur les médicaments, utiles pour la pratique. L'objectif est de promouvoir l'**usage rationnel des médicaments**. Un usage rationnel implique que seuls les médicaments ayant fait l'objet d'études validées soient utilisés, et ce de façon appropriée (en fonction de leurs indications, contre-indications, posologie, interactions ...) et en tenant compte de leur coût. Il faut mentionner à ce propos la notion de “pharmacothérapie basée sur des preuves”: il est important de savoir quelles sont les preuves concernant le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

L'Organisation mondiale de la Santé recommande, dans son guide “*Bien prescrire les médicaments*” de tenir compte des critères suivants lors de la prescription d'un médicament : **son efficacité, son innocuité, son adéquation pour le patient individuel** (entre autres contre-indications et forme pharmaceutique) et son coût. Il convient de prendre en compte le **prix** qu'il coûte à l'individu et celui qu'il coûte à la société. Pour cette raison, nous mentionnons dans le Répertoire les prix des différents conditionnements et leurs éventuelles conditions de remboursement. Des tableaux comparatifs des prix sont également disponibles, qu'on peut afficher en cliquant sur “par groupe” ou sur le symbole euro au niveau du conditionnement.

Site web www.cbip.be

Dans le menu, le lien Publications permet d'accéder au Répertoire mais aussi à d'autres **publications du CBIP** :

Remerciements

Ce Répertoire est édité sous la responsabilité du CBIP.

Le Comité de rédaction est composé comme suit:

- Rédacteurs en chef: Prof. Dr T. Christiaens, Prof. Dr J.M. Maloteaux et Dr. E. Van Leeuwen
- Rédacteurs: A. Baitar, C. Bertrand, B. Bosier, L. Cuitte, C. Defrance, C. Denis, C. Devillers, G. Goesaert, H. Habraken, N. Mortier, S. Thooft, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, C. Veys

Le Comité de rédaction est assisté par les équipes Monitoring littérature (N. Mortier, A. Nonneman (WOREL)), Spécialités (L. Hamtiaux, I. Latour), Administration (C. De Smet, J. Neyt, M. Rymen), Informatique (O. Couneson, S. Dumon, J. Simon, C. Romain), Communication (F. Coppens), Traduction (V. Mortelmans, J. De Bie) et Direction (S. Brillon).

Les membres du Comité de rédaction ont tous signé une déclaration générale d'intérêts.

Lors de la révision annuelle, les différents chapitres du Répertoire sont relus par des experts en chaque matière. Il leur a été demandé de déclarer les intérêts qui pourraient mener à des conflits d'intérêt. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires pour cette édition du Répertoire: K. Allegaert, M.H. Antoine, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, G. Beuken, D. Bijl, M. Bogaert, K. Boussey, P. Calle, P. Carillo-



Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, M. De Lausnay, G. De Loof, M. De Maesschalck, P. De Paepe, F. De Keyser, E. De Leenheer, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, E. Derom, J. Devulder, N. D’Haeze, B. D’Hooghe, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, L. Galanti, G. Laekeman, C. Lambert, B. Lapauw, R. Lefebvre, B. Le Polain de Waroux, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Persu, M. Petrovic, M. Ponchon, J-C Preiser, H. Reyckler, T. Roisin, S. Rutjens, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, B. Swennen, G. Top, G. T’Sjoen, L. Van Bortel, P. Van den Bergh, S. Vandaele, L. Vansnick, E. Van Leeuwen, K. van Rijckevorsel, S. Van Wessel, M. Van Winckel, M. Ventura, H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, S. Wyckaert, C. Wyns. Nous vous prions de nous excuser si nous avons oublié de mentionner quelqu’un.

Les rédacteurs en chef		
Prof. Dr T. Christiaens		Prof. Dr J.M. Maloteaux

24 juin 2023

Intro 2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire

Afin de faciliter un choix rationnel, les **spécialités pharmaceutiques disponibles en Belgique** sont regroupées dans le Répertoire en **vingt chapitres** sur base de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Un chapitre comprend généralement plusieurs classes de médicaments. Les médicaments homéopathiques autorisés sont mentionnés dans le chapitre “Médicaments divers”. Les compléments alimentaires et **les dispositifs médicaux** ne sont pas repris, à l’exception des dispositifs suivants : (1) les **pansements actifs** pour lesquels l’INAMI prévoit une intervention dans le cadre des plaies chroniques, et (2) les **stérilets au cuivre**.

Voici ci-dessous quelques explications sur: les différentes rubriques du Répertoire, le contenu, la méthodologie suivie, et les spécialités. Nous renvoyons également à la « Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP » que vous pouvez consulter sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.

Nous renvoyons également au module **e-learning** “*Comment naviguer dans le Répertoire*”.

Intro 2.1. Les différentes rubriques des textes introductifs

Intro 2.1.1. La rubrique “Positionnement”

L’objectif de cette rubrique est de situer les médicaments du point de vue du CBIP et de faciliter un choix rationnel. Pour chaque classe de médicaments, cette rubrique mentionne les avantages et les inconvénients des différents médicaments.

Dans la mesure du possible, le CBIP se base sur des études randomisées et contrôlées correctement exécutées, en étant attentif à la sélection de la population étudiée et au choix de critères d’évaluation cliniquement pertinents (mortalité, morbidité, qualité de vie). En l’absence de telles études, il faut garder à l’esprit que les preuves à l’appui seront de moins bonne qualité; ceci est détaillé dans la rubrique “Positionnement”.

Le CBIP suit plusieurs sources de référence : un certain nombre de revues (notamment le *BMJ*, le *JAMA*, *The Lancet*, le *NEJM*), la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, certains journal clubs (tels que le *NEJM J Watch* et l’*ACP Journal Club*), les revues de l’ISDB et d’autres sources d’informations indépendantes sur les médicaments (p.ex. l’*Australian Prescriber*, le *Drug and Therapeutic Bulletin*, La Revue Prescrire, le *Geneesmiddelenbulletin*, *Pharma Selecta*, *The Medical Letter*), les guides de pratique clinique d’un certain nombre d’organisations (telles que le *NHG*, le *NICE*) et les communiqués des autorités sanitaires (en particulier l’AFMPS et l’EMA). Nous renvoyons également à la « Méthodologie utilisée dans les publications du CBIP » que vous pouvez consulter sur www.cbip.be > A propos de nous > *Notre mission*.



La rubrique "Positionnement" discute parfois d'usages thérapeutiques qui ne figurent pas (encore) comme indications dans le RCP (usage hors notice ou *off-label*); lorsqu'une indication ne figurant pas dans le RCP est discutée, cela est mentionné explicitement [concernant la prescription *off-label* de médicaments, voir *Folia de décembre 2021*].

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention "Posol -- (médicament à déconseiller)" en regard de la spécialité.

Le CBIP ne propose pas d'approche spécifique pour les médicaments à base de plantes [voir *Folia de juillet 2015*] ou homéopathiques [voir *Folia de novembre 2010*]: tout médicament, quelle que soit sa nature, doit être évalué en fonction des preuves de son efficacité et de son innocuité, de sa qualité, de sa facilité d'utilisation et de son coût.

Intro 2.1.2. La rubrique "Indications (synthèse du RCP)"

Le Répertoire ne mentionne pas nécessairement toutes les indications figurant dans le RCP, d'où le titre de cette rubrique : « Indications (synthèse du RCP) ». L'objectif est de simplifier les informations fournies dans le chapitre « Indications thérapeutiques » du RCP.

Certains génériques n'ont pas toutes les indications du médicament de référence reprises dans leur RCP; le Répertoire n'en tient pas compte.

Dans la rubrique "Indications" du Répertoire ne figurent que des indications qui sont également mentionnées dans le RCP; le cas échéant, l'utilisation "*off-label*" est mentionnée dans la rubrique "Positionnement" (voir plus haut).

Intro 2.1.3. La rubrique "Contre-indications"

Les principales sources utilisées comme références pour les contre-indications reprises dans le Répertoire sont le *British National Formulary*, le *Martindale* et les principales contre-indications mentionnées dans le RCP. Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous appuyons sur les principales contre-indications dans le RCP. Les "contre-indications" et les "précautions particulières" (voir *Intro.2.1.7*) sont souvent difficiles à distinguer et pour un même type de produit, ces informations sont parfois classées différemment d'un RCP à l'autre.

Dans certains RCP, l'administration concomitante de certains médicaments est mentionnée comme une contre-indication en raison du risque d'interaction. Les interactions ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les RCP. Dans le Répertoire, nous avons choisi de ne pas mentionner ces interactions dans la rubrique contre-indications parce qu'elles ne sont pas systématiquement mentionnées comme contre-indications dans les différents RCP. La méthodologie concernant les interactions est expliquée dans *Intro.2.1.6*.

Dans la plupart des RCP, l'allergie à la substance active ou à d'autres substances du médicament est mentionnée comme contre-indication; ce n'est pas le cas dans le Répertoire.

- **L'insuffisance rénale comme contre-indication**

- Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'insuffisance rénale (sévère) n'est mentionnée comme contre-indication que lorsque ceci est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP.
- Un symbole est mentionné au niveau des spécialités dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale, ou qui sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale, selon le RCP. En cas de divergence sur ce point entre les RCP de spécialités ayant le même principe actif, nous optons pour le symbole le plus prudent.
 - Le **symbole**  signifie que le RCP recommande une réduction de la dose ou une contre-indication en cas d'insuffisance rénale *sévère* (définie par une clairance de créatinine de 15 à 30



ml/min).

- Le **symbole**  signifie que le RCP recommande déjà une réduction de la dose ou une contre-indication à partir d'une insuffisance rénale *modérée* (à partir d'une clairance de créatinine égale ou inférieure à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité.
- En cas d'insuffisance rénale terminale (*ESRD ou End Stage Renal Disease*, définie par une clairance de créatinine inférieure à 15 ml/min), il y a toujours des précautions particulières à prendre en relation avec la réduction de la dose ou les contre-indications: comme cela fait partie de la pratique spécialisée, cela n'est pas mentionné dans le Répertoire.
- Les symboles sont attribués en fonction des informations contenues dans le RCP. Il convient de noter que ces informations sont formulées différemment d'un RCP à l'autre, parfois de façon ambiguë. L'attribution des symboles mentionnés ci-dessus comporte donc parfois une part d'interprétation. Dans de nombreux cas, l'information du RCP ne correspond pas à ce que disent diverses sources à ce sujet; et d'une source à l'autre, les informations peuvent aussi diverger.
- **L'insuffisance hépatique comme contre-indication**
 - Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique correspondante du RCP. Le terme "insuffisance hépatique" ou "insuffisance hépatique sévère" est généralement utilisé, selon ce que mentionne le RCP. En général, le RCP ne précise pas s'il s'agit d'une cirrhose.
 - Concernant spécifiquement la cirrhose en tant que contre-indication, des informations sont disponibles dans le chapitre "*Levercirrose*" du *Commentaren Medicatiebewaking* (Pays-Bas, payant). *Commentaren Medicatiebewaking* s'appuie à ce sujet sur le site Web www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl, qui peut être consulté gratuitement. Il convient de noter que cette évaluation néerlandaise n'a été faite que pour une partie des médicaments. Dans cette source, certains médicaments sont évalués comme "non sûrs" en cas de cirrhose, c'est-à-dire "à éviter", ce qui correspond à une contre-indication. Lorsque c'est le cas, ceci est signalé dans notre rubrique "Contre-indications", indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.
 - Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est **explicitement** signalé dans notre rubrique "Contre-indications", indépendamment de ce qui est indiqué dans le RCP.

Intro 2.1.4. La rubrique "Effets indésirables"

Pour les principes généraux concernant les effets indésirables, et une information plus détaillée concernant certains d'entre eux, voir *Intro.6.2*.

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire? Seuls les principaux effets indésirables sont mentionnés dans le Répertoire: les effets fréquents et ceux qui ont un impact clinique important. Les principales sources utilisées sont le *Martindale*, le *British National Formulary*, le *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP, ainsi que les mises en garde des autorités sanitaires, telles que l'Agence du médicament belge (AFMPS) et européenne (EMA). Pour les médicaments récemment commercialisés, nous nous basons sur les principaux effets indésirables dans les RCP. La rubrique effets indésirables tente l'exercice difficile d'être à la fois exhaustive et synthétique.

Pour plus de détails, il est nécessaire de consulter le RCP et d'autres sources.

Intro 2.1.5. La rubrique "Grossesse et allaitement"

Pour les principes généraux concernant l'utilisation de médicaments en période de grossesse et d'allaitement, voir respectivement *Intro.6.4* et *Intro.6.5*.



Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Intro 2.1.6. La rubrique “Interactions”

Pour les principes généraux concernant les interactions, voir *Intro.6.3.*

Comment ces principes sont-ils appliqués dans le Répertoire?

Les rubriques "Interactions" du Répertoire reprennent aussi bien les interactions pharmacodynamiques que pharmacocinétiques.

Les interactions pharmacocinétiques concernent surtout les interactions au niveau du cytochrome P450 (CYP) et de la glycoprotéine P (P-gp). Outre les informations reprises dans les rubriques, les tableaux suivants sont également proposés.

- *Tableau 1c.* et *Le Tableau 1e.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des différentes isoenzymes CYP;
- *Tableau 1d.* et *Le Tableau 1e.*: les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp.

Le *Tableau 2a.* du point 2.1.2.1.1. mentionne les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antagonistes de la vitamine K.

Intro 2.1.6.1. Méthodologie: interactions pharmacodynamiques

Le *Stockley's Drug Interactions* et le *Stockley's Herbal Medicines Interactions* (pour les médicaments à base de plantes) sont utilisés comme sources principales. Pour les nouveaux médicaments qui ne figurent souvent pas encore dans les ouvrages de référence, et pour les médicaments spécifiques au marché belge, l'information s'appuie sur les interactions cliniquement pertinentes mentionnées dans le RCP.

Intro 2.1.6.2. Méthodologie: tableaux des interactions CYP et tableaux des interactions P-gp

Ces tableaux sont réalisés selon une méthodologie standardisée.

- **Substrats des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les substrats cités dans la dernière édition d'au moins une des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions* et (2) *The Top 100 Drug Interactions*.
- **Inhibiteurs et inducteurs des CYP et de la P-gp**: ne sont repris dans ces tableaux que les inhibiteurs et les inducteurs cités dans la dernière édition d'au moins deux des sources suivantes: (1) *Stockley's Drug Interactions*, (2) *The Top 100 Drug Interactions*, et (3) *Commentaren Medicatiebewaking*.
- Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs susceptibles de provoquer les interactions les plus pertinentes sur le plan clinique sont **indiqués en gras**. Cela ne signifie pas que les médicaments qui ne sont pas indiqués en gras ne peuvent pas provoquer des interactions significatives.
 - Les **substrats indiqués en gras** concernent une sélection de médicaments qui peuvent provoquer des effets indésirables graves lorsque leurs concentrations varient légèrement suite à l'utilisation concomitante d'un inhibiteur: voir *Intro.6.2.* pour les médicaments concernés.
 - Les **inhibiteurs et les inducteurs CYP/P-gp indiqués en gras** sont les médicaments qui sont mentionnés dans au moins deux de nos sources comme des inhibiteurs ou inducteurs “puissants”.
- Dans les tableaux des interactions, les prodrogues sont signalées par le mot “prodrogue” entre parenthèses. Les prodrogues sont des médicaments qui doivent être métabolisés en un métabolite actif pour exercer leur effet. Dans le cadre des interactions avec le système cytochrome P450 (CYP) par exemple, cela signifie que l'effet du médicament peut être potentialisé par un inducteur enzymatique, et atténué par un inhibiteur enzymatique. Des exemples de prodrogues largement utilisées sont: le clopidogrel, la codéine, le tramadol, le tamoxifène et le prasugrel.
- Pour les nouveaux médicaments qui ne figurent souvent pas encore dans les ouvrages de référence, et pour les médicaments spécifiques au marché belge, l'information s'appuie sur le RCP. Nous ne mentionnons que les interactions documentées dans des études “in vivo”, et pas celles qui ont seulement été observées “in vitro”.

Malgré notre méthodologie standardisée, la décision de mentionner tel ou tel substrat, inducteur ou inhibiteur reste difficile. Les preuves concernant la pertinence clinique des interactions font souvent défaut et il existe



parfois des divergences importantes entre les différentes sources.

Ce n'est pas parce qu'une interaction n'est pas mentionnée dans le Répertoire que tout risque d'interaction peut être exclu.

Intro 2.1.7. La rubrique “Précautions particulières”

- Dans cette rubrique, nous attirons l'attention, le cas échéant, sur des groupes de patients spécifiques, p.ex. les enfants, les patients présentant des troubles rénaux (*voir Intro.6.1.2.1.*) ou des troubles hépatiques (*voir Intro.6.1.2.2.*). On y mentionne également les mesures spécifiques à prendre dans l'intérêt du patient, telles que les contrôles sanguins ou les paramètres cliniques à surveiller. Il n'est pas toujours évident de déterminer si un problème doit être mentionné dans cette rubrique ou plutôt dans la rubrique “Contre-indications”.

- Lorsque le RCP recommande une réduction de la dose ou formule une contre-indication en cas d'insuffisance rénale, ceci est signalé dans ce Répertoire au niveau des spécialités. Pour plus d'infos, *voir Intro.2.1.3.*

Intro 2.1.8. La rubrique “Posologie” ou “Administration et posologie”

Sauf mention contraire, les posologies reprises dans le Répertoire sont celles pour un adulte sans atteinte manifeste de la fonction rénale ou hépatique, et en l'absence d'interactions importantes.

Il s'agit souvent de la posologie qui figure dans le RCP. Cette posologie est toutefois évaluée en fonction des données de la littérature ou de la dernière édition de l'ouvrage de référence *Martindale*, ce qui explique les divergences qui peuvent parfois exister entre la posologie reprise dans le Répertoire et celle du RCP.

La sensibilité des organes cibles et le devenir du médicament dans l'organisme peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre: les posologies mentionnées sont donc des posologies moyennes qui doivent souvent être adaptées en fonction des caractéristiques du patient. *Voir Intro.6.1.* pour quelques conseils généraux sur l'adaptation de la posologie en fonction de l'âge, de certains états pathologiques, de prédispositions génétiques, et sur le monitoring des concentrations plasmatiques.

On ne mentionne pas la posologie des spécialités réservées à l'usage hospitalier ou à un usage spécialisé. Elle n'est pas non plus mentionnée pour les médicaments à usage externe, les sirops antitussifs, etc.

Lorsque cette rubrique fournit également des informations sur le mode et/ou le moment d'administration, elle est intitulée “Administration et posologie”.

Certains médicaments ont un rapport bénéfice/risque nettement défavorable : cela est signalé explicitement dans le texte ou par la mention “*Posol -- (médicament à déconseiller)*” en regard de la spécialité.

Intro 2.2. Les spécialités

Intro 2.2.1. Quelles sont les spécialités, les dispositifs médicaux et les préparations magistrales répertoriés ?

Seuls les produits **autorisés (“enregistrés”) en tant que médicaments** sont inclus dans le Répertoire (source : Source Authentique des Médicaments (SAM, via le *SAM viewer*).

Les **dispositifs médicaux** suivants sont également repris: (1) les pansements actifs pour lesquels l'INAMI prévoit une intervention dans le cadre des plaies chroniques et, (2) les dispositifs intra-utérins (DIU) à base de cuivre.

En officine, on trouve aussi des produits qui ne sont pas enregistrés comme médicaments, tels que des compléments alimentaires et des produits cosmétiques, mais qui ressemblent parfois à des médicaments; ces produits ne sont pas repris dans ce Répertoire. Voir *Minerva 2021;20:66-8* pour lire la discussion sur les plantes sous forme de médicaments et de compléments alimentaires.

Les **préparations magistrales** ne sont mentionnées dans le Répertoire que lorsqu'il n'existe pas d'alternative adéquate sous forme de spécialité. Le *Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)* est généralement utilisé comme référence lorsqu'une préparation magistrale est proposée dans ce Répertoire. Le *FTM* est édité par l'AFMPS et reprend des préparations magistrales validées en termes de préparation et de stabilité.



Intro 2.2.2. Mise à jour des informations sur les spécialités

Les spécialités sur le site sont mises à jour au moins trois fois par mois.

Si vous recherchez une **spécialité récemment commercialisée** qui n'a pas encore été positionnée dans le Répertoire, vous serez redirigé-e vers une page temporaire où vous pourrez consulter les informations concernant la composition, la forme, le dosage, le prix, le cadre légal et les modalités de remboursement ainsi que le RCP et la notice, de la manière habituelle.

La rubrique **Nouveautés médicaments** des Folia commente chaque mois les nouveaux principes actifs et les changements en matière de nouvelles indications, de remboursements, d'arrêts et d'interruptions (> 1 an) de commercialisation, qui présentent un intérêt pour la médecine générale.

Via www.cbip.be > Publications > Mises à jour médicaments, vous pouvez retrouver chaque mois, en format PDF, les principaux changements concernant les spécialités figurant dans le Répertoire.

Intro 2.2.3. Le nom de spécialité

Comme **nom de spécialité**, le Répertoire mentionne la dénomination du médicament, sans ajouter le dosage ou la forme pharmaceutique. Des termes tels que "Retard" et "Forte" sont mentionnés au niveau des formes pharmaceutiques lorsqu'ils font partie de la dénomination officielle du médicament.

Intro 2.2.4. Affichage des spécialités "Par groupe", tableaux comparatifs des prix et codes

- Lorsque vous affichez les spécialités "**par groupe**" (cliquer sur le symbole  au niveau du conditionnement), les spécialités sont classées par **groupe DCI** (DCI = dénomination commune internationale). Un groupe DCI comprend les spécialités qui contiennent un même principe actif (ou même combinaison de principes actifs), au même dosage et pour la même voie d'administration. Le cas échéant, nous précisons dans la barre gris foncé du groupe DCI l'indication (exemple: acide acétylsalicylique, bupropione) ou la voie d'administration (exemple: estradiol).
- **Par groupe DCI**, un **tableau comparatif des prix des spécialités** peut être consulté.
 - Les données suivantes sont affichées en colonnes:
 - "**prix public**": le prix public complet du conditionnement
 - "**ticket modérateur**": ticket modérateur pour les personnes bénéficiant d'une intervention régulière. En cliquant sur les flèches en rectangle , vous affichez le ticket modérateur pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.
 - "**index public**": rapport entre le prix public par unité (par exemple par comprimé) d'une spécialité et le prix unitaire de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle , vous affichez le "**prix unitaire public**", qui est le prix (en centimes d'euro) par unité.
 - "**index ticket modérateur**": rapport du ticket modérateur par unité (par exemple par comprimé) d'une spécialité par rapport au ticket modérateur par unité de la spécialité la moins chère. L'index est donc égal à 1 pour la spécialité la moins chère. En cliquant sur les flèches en rectangle , vous affichez le "**prix unitaire ticket modérateur**", c'est-à-dire le ticket modérateur (en centimes d'euro) par unité.
 - Dans les **environnements de délivrance "ambulatoire", "hôpital" et "MRPA/MRS"** s'affiche aussi le **prix par unité de tarification** correspondant à l'environnement de délivrance sélectionné.
 - En passant le curseur sur le nom de spécialité, on obtient des informations sur le numéro CTI-extended, le numéro CNK, le code ATC, la DDD (Defined Daily Dose) et la DDU (Defined Dose Unit), et on peut voir s'il s'agit d'un "grand conditionnement" ou si la spécialité est soumise à la tarification par unité pour les patients résidant en MRS (*voir aussi Intro.5*). Pour plus d'informations sur les notions de CTI-extended, CNK et code ATC, voir le *glossaire sur Pharmastatut.be*. Pour plus d'informations sur la DDD et la DDU, [*voir Folia april 2006*].
 - La mention "**no switch**" signifie qu'il est préférable d'éviter de passer d'une spécialité à une autre



(p.ex. dans le cas de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, voir *Intro.6.2.*). La mention “no DCI” signifie qu’il est déconseillé de prescrire le médicament en DCI (comme p.ex. la contraception multiphasique). En survolant les mentions avec le curseur, on obtient plus d’informations sur le motif. Concernant la prescription en DCI, voir *Intro.3.*

Intro 2.2.5. Le nom de firme

Le **nom de firme** est celui de la firme titulaire de l’autorisation de mise sur le marché, qui est responsable de l’information. Le nom de firme est toujours mentionné entre parenthèses à côté du nom de spécialité. Lorsqu’il s’agit d’une firme étrangère, c’est le nom du distributeur belge ou du représentant local qui est mentionné. S’il n’y a pas de point de contact en Belgique, c’est la firme étrangère qui est mentionnée.

Intro 2.2.6. La composition en principes actifs et le dosage

La composition en principes actifs et le dosage. La **composition en principes actifs** est indiquée pour chaque spécialité. La version française de la Dénomination Commune Internationale (DCI, *International Non-Proprietary Name* ou INN) de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est utilisée lorsque celle-ci est disponible.

Le **dosage du médicament** est la quantité de principe actif par unité. Une molécule peut être disponible sous forme de sel, d’ester ou d’un autre dérivé. Lorsque le **dosage mentionné du médicament** (la quantité de principe actif par unité) se rapporte à la molécule entière (p.ex. sel ou ester), la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire après une virgule, p.ex. “morphine, sulfate”. Lorsque le dosage mentionné du médicament se rapporte uniquement à la composante active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, p.ex. “naloxone (chlorhydrate)”.

Les **excipients à effet notoire** sont des excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d’emploi pour certaines catégories particulières de patients (voir le *site web de l’AFMPS*, le *site web de l’EMA* et la *liste de l’EMA des excipients à effet notoire* pour plus de détails). Il s’agit notamment de certains colorants ou agents conservateurs, de l’éthanol, de l’aspartame et du gluten. Lors du passage d’une spécialité à une autre (voir *Intro.3.*), il est utile de contrôler la présence de colorants ou de conservateurs en cas de prescription à des patients ayant des antécédents d’allergie, la présence d’aspartame chez les patients atteints de phénylcétonurie, la présence de fructose, de saccharose et/ou de sorbitol chez les patients atteints d’une intolérance héréditaire au fructose, ou la présence de gluten chez les patients atteints d’une maladie cœliaque.

Les excipients sont toujours mentionnés dans le RCP. Dans le Répertoire, les excipients allergisants contenus dans les vaccins et les agents conservateurs contenus dans les médicaments ophtalmologiques sont mentionnés au niveau des spécialités, et mis à jour annuellement. Pour les préparations effervescentes, les rubriques “Précautions particulières” signalent la présence de sodium et les problèmes que la teneur en sodium peut éventuellement poser chez les patients sous régime hyposodé strict.

Intro 2.2.7. Les voies d’administration et les formes pharmaceutiques

Les voies d’administration et les formes pharmaceutiques sont mentionnées en fonction des données provenant du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Nous utilisons les termes normalisés de l’EDQM (*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare*) ou des termes dérivés. Les termes normalisés et leur définition peuvent être consultés sur <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Un certain nombre de termes utilisés dans le Répertoire sont expliqués ci-dessous (voir aussi la liste des abréviations dans *Intro.2.4.*).

- **Concernant la sécabilité des comprimés:**
 - Les **comprimés sécables quantitativement (séc. quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés en doses égales.
 - Les **comprimés sécables non quantitativement (séc. non quantit.)** présentent une ligne de sécabilité permettant de diviser les comprimés uniquement pour faciliter la prise. Dans ce cas, l’étude de sécabilité n’a pas été effectuée ou n’a pas pu montrer que la dose pouvait être réduite de moitié avec exactitude.
 - Lorsque nous reprenons uniquement la mention (**séc.**), cela signifie que les comprimés présentent



une ligne de sécabilité mais que sa fonction n'est pas décrite dans le RCP ou la notice et que la firme ne nous a pas (encore) transmis l'information à ce sujet.

- Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) facilitant la division des comprimés.
- Les **comprimés dispersibles (disp.) et solubles (sol.)** se désagrègent dans l'eau en formant respectivement une suspension ou une solution. Toutefois, dans la plupart des cas, ces comprimés peuvent aussi être simplement avalés, contrairement aux *comprimés effervescents* (compr. efferv.) qui doivent toujours être dissous dans de l'eau.
- Les **comprimés orodispersibles (orodisp.)** se dissolvent rapidement dans la bouche sous l'action de la salive, et sont ensuite avalés. Cela correspond aux termes tels que "instant", "comprimé fondant" etc., parfois utilisés par les firmes.
- Les *voies buccale, sublinguale, gingivale et oromuqueuse* :
 - L'administration par voie *buccale* (bucc.) vise un effet systémique, l'administration se faisant dans la cavité buccale entre les gencives et la joue.
 - L'administration par voie *sublinguale* (subling.) vise un effet systémique, l'administration se faisant sous la langue.
 - L'administration par voie *gingivale* (gingiv.) vise un effet local, l'administration se faisant au niveau des gencives.
 - L'administration par voie *oromuqueuse* (oromuq.) vise un effet local ou systémique, l'administration se faisant au niveau de la muqueuse buccale. Le terme *oromuqueux* est uniquement utilisé lorsque des termes plus spécifiques (tels que sublingual, gingival, buccal) ne sont pas d'application et qu'il ne s'agit pas d'une administration orale classique (avec déglutition).
- Les comprimés *pelliculés* (compr. pellic.) et *enrobés* (compr. enr.) sont des comprimés sans libération modifiée dont l'enrobage facilite la déglutition. Les comprimés pelliculés sont couverts d'une mince pellicule de film polymérique, les comprimés enrobés ont un enrobage plus épais constitué de sucre ou de cire. Ne pas confondre ces termes avec le terme *gastro-résistant* (*gastro-résist.*), par lequel on désigne les formes galéniques empêchant l'altération du principe actif par les sucs gastriques.
- Les termes de *libération prolongée* (lib. prol.) et *libération modifiée* (lib. modif.) sont des spécifications de certaines formes pharmaceutiques (entre autres des formes orales solides, des collyres et des formes injectables). Ces termes sont utilisés pour indiquer la *libération modifiée* du principe actif. Le Répertoire reprend les termes qui sont utilisés dans les RCP. Le terme de *libération prolongée* signifie, selon la définition EDQM, que le principe actif est libéré plus lentement que d'habitude. Le terme de libération modifiée est un terme plus général utilisé pour signaler une modification dans la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du principe actif; ce terme n'est utilisé que lorsque les termes plus spécifiques de *gastro-résistant* ou de *libération prolongée* ne sont pas d'application.

Intro 2.2.8. Mentions "stupéfiant" et "assimilé aux stupéfiants"

La mention "**stupéfiant**" est utilisée pour désigner les spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants. La mention "**assimilé aux stupéfiants**" est utilisée lorsqu'une réglementation similaire à celle des stupéfiants est en vigueur.

Pour les spécialités portant la mention « stupéfiant » ou « assimilé aux stupéfiants », le dosage et le volume ou le nombre d'unités d'utilisation doivent être écrits en toutes lettres sur la prescription non électronique. Cette obligation ne vaut pas en cas de prescription électronique.

Intro 2.2.9. Mentions "importation parallèle" et "distribution parallèle"

Un certain nombre de médicaments est distribué en Belgique sous la même dénomination par des firmes différentes. Cette pratique est autorisée suite à la libre circulation des marchandises au niveau européen. Les mentions "**importation parallèle**" (voir site Web de l'AFMPS) et "**distribution parallèle**" (voir site Web de l'EMA) sont reprises au niveau de ces spécialités.

La distinction entre l'importation parallèle et la distribution parallèle réside uniquement dans la procédure appliquée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché : procédure nationale pour les importations



parallèles, procédure centralisée européenne pour la distribution parallèle.

Intro 2.2.10. Mention “médicament orphelin”

“**Médicament orphelin**” signifie qu’il s’agit d’un médicament ayant reçu le statut de médicament orphelin par l’Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA). Ces mentions sont mises à jour sur le site Web du CBIP une fois par an aux environs du mois de décembre (voir *site Web de la Commission européenne* pour leur liste mise à jour).

Le statut de “médicament orphelin” peut être accordé lorsque le médicament est utilisé dans le cadre d’une maladie grave et rare, telle que définie par l’EMA.

Les médicaments orphelins ont une procédure d’enregistrement spécifique qui comporte un certain nombre d’incitants pour les entreprises, afin de stimuler le développement de médicaments pour des maladies rares [voir *Folia d’octobre 2007* et *site Web de l’EMA*].

Il existe aussi des médicaments qui ont obtenu le statut de médicament orphelin auprès des autorités belges. Ces médicaments sont également mentionnés sur le site Web du CBIP.

La plupart des médicaments orphelins sont remboursés en Belgique selon le chapitre IV ou VIII (contrôle *a priori*, voir *Intro.5*). Modalités de remboursement et notions “prescrire bon marché” et “délivrance d’une spécialité appartenant au groupe des médicaments ‘les moins chers’”).

Intro 2.2.11. Dopage dans le sport

Dans le cadre du **dopage** dans le sport, la liste de l’AMA (Agence Mondiale Antidopage; www.wada-ama.org) reprend les substances et les méthodes interdites. Cette liste est mise à jour chaque année. Dans le Répertoire, deux symboles sont utilisés en ce qui concerne les médicaments et le dopage.

- Le symbole  est utilisé pour (1) les spécialités qui sont toujours interdites (que ce soit dans le cadre ou non d’une compétition, et ce dans tous les sports), (2) les spécialités qui ne sont interdites que dans le cadre d’une compétition, et (3) les spécialités qui ne sont interdites que dans certains sports.
 - Les sportifs d’élite sont tenus de demander de manière proactive une “Autorisation d’Usage à des fins Thérapeutiques” (AUT) lorsqu’ils doivent utiliser un tel médicament pour des raisons médicales.
 - Les sportifs qui ne sont pas des sportifs d’élite peuvent soumettre préalablement une demande d’AUT, ainsi qu’après un contrôle antidopage (rétroactivement), mais si la demande est refusée, une procédure disciplinaire peut être ouverte.
 - Passer le curseur sur les symboles de dopage pour afficher plus de détails.
- Le symbole  est utilisé pour (1) les spécialités à base de codéine ou d’éthylmorphine (qui peuvent entraîner un contrôle positif pour la morphine), (2) les spécialités à base de corticostéroïdes qui ne sont pas administrées par voie orale, injectable ou rectale, (3) les spécialités à base d’adrénaline en association à des anesthésiques et (4) les spécialités à base de salbutamol, salmétérol, formotérol et vilantérol administrés par inhalation. Ces médicaments avec le symbole  ne sont pas interdits, mais peuvent toutefois donner un résultat positif au contrôle antidopage. Leur utilisation doit être signalée au médecin contrôleur.
- En cas de contrôle antidopage, il est recommandé aux sportifs de noter systématiquement sur le formulaire de contrôle antidopage tous les médicaments et compléments alimentaires qu’ils ont pris durant les 7 jours précédant le contrôle.
- Pour plus de détails, nous renvoyons aux sites Web antidopage de la Communauté française (www.dopage.be) et de la Communauté flamande (www.dopingvrij.vlaanderen.be).

Intro 2.2.12. Broyer un médicament

Chez les patients alimentés par sonde et les patients qui présentent des problèmes de déglutition, il peut être nécessaire **de broyer les médicaments**. Des informations plus détaillées sur les problèmes pouvant survenir à cette occasion peuvent être trouvées dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées (<https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a>; terme de recherche: “broyer”), et sur <https://vza.be/bibliotheek->



pletmedicatie/pletfiches (en néerlandais, initiative de la *Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers*).

Intro 2.2.13. Consulter le RCP ou la notice

Le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP, ancienne "notice scientifique") et la **notice pour le public** peuvent être consultés via notre site Web.

- Pour les **médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »**, une "grande gélule bleue" () s'affiche au niveau de la spécialité : en cliquant dessus, vous accédez au RCP et à la notice pour le public, regroupés dans un seul document. Les *médicaments autorisés selon la « procédure centralisée »* sont ceux dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). **Attention !** Pour de nombreuses spécialités, ce document unique contient, l'un après l'autre, les RCP de différents dosages ou formes d'administration. Même chose pour les notices destinées au public, qui se trouvent tout au bas du document. Les différents dosages/formes d'administration n'ont pas nécessairement les mêmes indications ni le même groupe cible. Il est également possible que certains dosages/formes mentionnés dans le document ne soient pas commercialisés en Belgique.
- Pour **tous les autres médicaments** deux symboles s'affichent au niveau de la spécialité : une "grande gélule bleue" () et une "petite gélule bleue" (), qui permettent d'accéder respectivement au RCP et à la notice pour le public. Il s'agit des *médicaments autorisés selon la procédure nationale* (AFMPS) et les *médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle* (EMA).

L'accès aux RCP et aux notices pour le public est rendu possible grâce à une collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Intro 2.2.14. Médicaments indisponibles

Intro 2.2.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique et médicaments bénéficiant d'une dérogation

Médicaments pour lesquels une déclaration du médecin est obligatoire

Un médicament peut être importé lorsqu'il n'est pas (ou plus) disponible sur le marché belge ou en cas d'indisponibilité temporaire, et lorsque que la firme ne bénéficie pas d'une dérogation (voir ci-dessous), sauf si le médicament a été suspendu ou interdit pour des raisons de santé publique.

Le coût pour le patient peut toutefois être beaucoup plus élevé; il est préférable que le médecin et le pharmacien en informent le patient à l'avance.

- **Procédure pour le médecin**
 - Le prescripteur doit rédiger une **prescription au nom du patient** et déclarer que le patient ne peut pas être traité de manière adéquate avec les médicaments autorisés en Belgique. Cette déclaration doit être faite dans un document prévu à cet effet: la *déclaration du médecin*. La déclaration peut être rédigée pour une durée de traitement d'un an maximum.
 - La déclaration du médecin doit aussi être rédigée pour l'importation en cas d'indisponibilité de médicaments autorisés, même si le document précise seulement « un médicament pour lequel aucune autorisation de mise sur le marché en Belgique n'a été octroyée » (le texte ne doit pas être adapté par le prescripteur).
 - Le médicament peut être prescrit sous le nom de la spécialité ou en DCI.
- **Procédure pour le pharmacien**
 - Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est enregistrée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans.
 - Pour les stupéfiants et les substances psychotropes, une autorisation d'importation est également requise, qui doit être demandée au préalable par le pharmacien à la *Team Stupéfiants de l'AFMPS*; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande.
 - Dans une officine ouverte au public, le pharmacien ne peut constituer une réserve qu'en fonction de



la durée du traitement prévue pour le patient concerné (max. un an). Un pharmacien hospitalier peut toutefois constituer une réserve pour un groupe de patients se trouvant sous la responsabilité directe du médecin spécialiste, moyennant une demande écrite et une déclaration du médecin.

- **Remboursement**

- En général, aucun remboursement n'est prévu.
- Un médicament essentiel pour une maladie rare, pour lequel aucune alternative n'est autorisée en Belgique, peut être inclus dans le chapitre IVbis: cela permet un remboursement, sous certaines conditions, après accord du médecin-conseil de l'organisme assureur. Une version actuelle de cette liste peut être consultée sur le *site Web de l'INAMI*. Pour plus de détails sur le chapitre IVbis, *cliquez ici*.
- Très exceptionnellement, il peut être fait appel au Fonds spécial de solidarité (par exemple en cas de maladies rares nécessitant des soins continus et complexes): voir *lesite Web de l'INAMI*.

Médicaments bénéficiant d'une "dérogation"

En cas d'indisponibilité d'un médicament autorisé en Belgique, l'AFMPS peut accorder une dérogation à la firme dans le but d'importer, sous sa propre responsabilité, un médicament indisponible en Belgique et de le commercialiser pendant une période de 2 ans maximum, éventuellement renouvelable. Si la dérogation est accordée, les modalités de remboursement de la spécialité belge restent d'application pour le produit importé. Etant donné qu'il s'agit de situations temporaires, la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables n'est pas adaptée. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme. Pour le moment, les médicaments bénéficiant d'une dérogation ne sont pas indiqués comme tels sur notre site Web (ils portent la mention "temporairement indisponibles"). Vous pouvez toutefois les retrouver sur *pharmastatut.be* > Médicaments indisponibles: Consulter la liste complète > sélectionner "Importation possible par la firme" dans le champ "Impact".

Intro 2.2.16. Prix, "environnements de délivrance", mention "U.H." et mention des catégories et conditions de remboursement dans le Répertoire

Intro 2.2.16.1. Prix

Le **prix** mentionné est le prix public maximum fixé par le SPF Économie.

Pour les médicaments à usage hospitalier (symbole "U.H."), le Répertoire mentionne un *prix approximatif* par conditionnement. Il s'agit du "prix ex-usine" + 6 % de TVA. Afin d'attirer l'attention sur le fait que ce prix n'a qu'une valeur approximative, celui-ci est mentionné entre crochets et en italique. Le prix qui sera effectivement facturé au patient et à l'INAMI dépend de divers facteurs (p.ex. médicament inclus ou non dans le forfait). En mentionnant ce prix approximatif, le CBIP souhaite informer et sensibiliser le prescripteur et le pharmacien au sujet du coût parfois très élevé de certains médicaments à usage hospitalier.

Intro 2.2.16.2. Environnements de délivrance "publique", "hôpital", "ambulatoire" et "MRPA/MRS"

Dans la liste déroulante de la barre de navigation du Répertoire en haut à droite, on peut choisir entre 4 "environnements de délivrance":

- "publique" (P): affiche les prix et les modalités de remboursement applicables dans les officines publiques. Pour les spécialités à U.H. (usage hospitalier; voir *Intro.2.2.16.3.*), seuls les plus petits conditionnements sont mentionnés.
- "hôpital" (H): affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux patients hospitalisés. Pour les spécialités à U.H. (voir *Intro.2.2.16.3.*), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être affichées.
- "ambulatoire" (A): affiche les prix et les modalités de remboursement dans le contexte des soins ambulatoires à l'hôpital. Pour les spécialités à U.H. (voir *voir Intro.2.2.16.3.*), tous les conditionnements sont mentionnés et les conditions de remboursement peuvent être affichées.
- "MRPA/MRS" (R): affiche les prix et les modalités de remboursement applicables aux personnes âgées en maison de repos et de soins. Pour les spécialités à U.H. (voir *Intro.2.2.16.3.*), tous les conditionnements



sont mentionnés.

Voir aussi le *communiqué “Bon à savoir” du 20/06/2019*.

Intro 2.2.16.3. Mention “U.H.” (usage hospitalier)

“U.H.” (usage hospitalier) indique que la spécialité n'a pas de prix public et est en principe utilisée uniquement en milieu hospitalier. Certains de ces médicaments sont uniquement délivrables par les pharmacies hospitalières. La mention U.H. ne signifie pas nécessairement que la spécialité ne peut pas être délivrée en pharmacie publique. Pour le savoir, vous pouvez consulter le *SAM viewer* (recherchez par nom de marque, puis regardez dans l'onglet Admin, sous Modalités de délivrances particulières). Pour ces spécialités, seul le plus petit conditionnement est mentionné dans l'environnement de délivrance “publique”. Pour visualiser l'ensemble des conditionnements, aller dans l'environnement de délivrance “hôpital”, “ambulatoire” ou “MRPA/MRS” (concernant les environnements de délivrance, voir *Intro.2.2.16.2.*).

Intro 2.2.16.4. Mention des catégories de remboursement et des conditions de remboursement dans le Répertoire

Dans le Répertoire, la catégorie de remboursement est mentionnée en regard de chaque conditionnement remboursé.

- Il existe 7 catégories de remboursement pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb (voir *Intro.5.* pour plus d'explications). Pour des raisons typographiques, des minuscules a, b, c sont utilisées dans les chapitres du Répertoire.
- Pour les médicaments à usage hospitalier, signalés par la mention “U.H.”, la catégorie de remboursement apparaît seulement dans les environnements de délivrance “hôpital” et “ambulatoire” (voir *Intro.2.2.16.2.*).
- Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier pour l'instant et apparaissent seulement dans le Répertoire dans les environnements de délivrance “hôpital” et “ambulatoire” (voir *Intro.2.2.16.2.*).

En pointant le curseur sur la catégorie de remboursement, vous pouvez afficher le ticket modérateur et voir si le remboursement est temporaire (art. 111) et si la spécialité est incluse dans le forfait hospitalier.

Dans le Répertoire, la lettre qui indique la catégorie de remboursement peut être:

- suivie du **signe**  : remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. uniquement après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur (contrôle *a priori*); pour certaines de ces spécialités, il suffit que le médecin traitant mentionne sur la prescription “tiers payant applicable”
- suivie du **signe**  : remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil, mais avec possibilité d'un contrôle *a posteriori*;
- remplacée par ou suivie de la **lettre J**:
 - Pour les contraceptifs, la lettre J signifie qu'une intervention spéciale (qui s'élève à 3 euro par mois maximum) est prévue dans le prix pour les personnes de moins de 25 ans et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de “l'intervention majorée”*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
 - Lorsqu'il s'agit d'une “pilule du lendemain”, la lettre J signifie qu'il y a une intervention spéciale (qui s'élève à 9 euro par boîte maximum) pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par ou suivie des **lettres aj**:
 - Pour les contraceptifs, les lettres aj signifient que le contraceptif est gratuit pour les personnes de moins de 25 ans, et, sans limite d'âge, pour les *personnes bénéficiaires de “l'intervention majorée”*. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
 - Lorsqu'il s'agit d'une “pilule du lendemain”, les lettres aj signifient qu'elle est gratuite pour toutes les personnes, sans limite d'âge. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.
- remplacée par la **lettre h**: la spécialité n'est remboursée qu'en milieu hospitalier;

Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole  ou . Pour afficher les conditions de remboursement



des médicaments à U.H., sélectionnez l'environnement de délivrance "hôpital" ou "ambulatoire" (voir *Intro.2.2.16.2.*). Sur le même écran se trouve un lien vers le formulaire réglementaire de demande de remboursement, lorsque celui-ci est prévu par l'INAMI. La plupart des logiciels médicaux permettent d'introduire les demandes concernant le chapitre IV ou VIII sous format électronique via CIVARS ou via leur propre module intégré pour médecins ; pour les médicaments uniquement remboursés en milieu hospitalier, la procédure de demande électronique est même obligatoire.

Intro 2.3. Symboles utilisés au niveau des spécialités dans le Répertoire

Prescription (voir aussi *Intro.4.*)

R/ Soumis à prescription

(R/) Sur prescription ou "sur demande écrite du patient"

Remboursement

a, b, c, cs, cx : pour plus d'explications sur ces catégories de remboursement, voir *Intro.5.*

‡ Remboursement selon le chapitre IV ou VIII, c.-à-d. moyennant l'autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur, soit via contrôle *a priori*, soit en mentionnant "tiers payant applicable" pour certains médicaments (voir *Intro.2.2.16.4.*).

‡ Remboursement selon le chapitre II, c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin-conseil de l'organisme assureur, mais avec contrôle *a posteriori* (voir *Intro.2.2.16.4.*).

J et al Intervention spéciale de l'INAMI pour les contraceptifs et la pilule du lendemain (voir *Intro.2.2.16.4.*)

h Uniquement remboursé en contexte hospitalier (voir *Intro.2.2.16.4.*)

T Remboursement temporaire (art. 111), reposant sur un accord entre la firme pharmaceutique et les autorités publiques. Le remboursement temporaire peut être accordé pour un maximum de 3 ans avec des prolongations possibles suite à des évaluations intermédiaires. Pour le patient, le fait qu'un médicament soit remboursé temporairement ou non n'a pas de conséquence directe, sauf que le remboursement peut être interrompu.

⊖ Médicament "bon marché" (pour plus d'explications, voir *Intro.5.*)

○ Médicament n'appartenant pas à la catégorie des médicaments "bon marché" (pour plus d'explications, voir *Intro.5.*)

Pharmacovigilance

▼ Médicament pour lequel une attention particulière est demandée en ce qui concerne les effets indésirables (pour plus d'explications, voir *Intro.6.2.1.*)

▼ Médicament pour lequel des "activités additionnelles de minimisation des risques" sont requises (pour plus d'explications, voir *Intro.6.2.1.*)

Dopage

Ⓧ Produit relevant de la liste AMA des substances interdites dans le sport (pour plus d'explications, voir *Intro.2.2.11.*)

Ⓧ Produit qui n'est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage (pour plus d'explications, voir *Intro.2.2.11.*)



Insuffisance rénale

 Réduction de la dose ou contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère (pour plus d'explications, voir *Intro.2.1.3. La rubrique "Contre-indications"*)

 Réduction de la dose ou contre-indication déjà à partir d'une insuffisance rénale modérée (pour plus d'explications, voir *Intro.2.1.3. La rubrique "Contre-indications"*)

Indisponibilité temporaire: indisponibilité prévue d'au moins 14 jours mais pas plus de 1 an (voir *Intro.2.2.14.*).

Indisponibilité de longue durée ("arrêt temporaire de la commercialisation"): indisponibilité prévue de plus de 1 an (voir *Intro.2.2.14.*)

Vers l'affichage "par groupe"/ comparaison des prix (voir *Intro.2.2.4.*)

Pour les médicaments autorisés selon la "procédure centralisée": lien vers le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice pour le public. Pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale et les médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle, ce symbole est un lien vers le RCP. Voir *Intro.2.2.13.*

Lien vers la notice pour le public (uniquement pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale et les médicaments autorisés selon la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle). Voir *Intro.2.2.13.*

Sélection du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: pour plus d'explications concernant les médicaments pour personnes âgées (80+), voir <https://www.cbip.be/fr/elderlymeds>

Intro 2.4. Abréviations utilisées dans les publications du CBIP

Certains termes sont expliqués dans *Intro.2.2.7.*

alc. = alcoolique	i.ventr. = intraventriculaire
amp. = ampoule	i.vésic. = intravésical
anti-Xa = anti-facteur Xa	i.vitr. = intravitréen
applic. = applicateur	laryngophar. = laryngopharyngé
auric. = auriculaire	lib. = libération ou libéré
bucc. = buccal	liq. = liquide
buv. = buvable	m = mois
caps. = capsule	max. = maximum
cart. = cartouche	médic. = médicamenteux
CFU = unité formant colonies	mEq = milliéquivalent
compr. = comprimé	modif. = modifié
cons. = conservateur	(M)U(l) = (million) unité (internationale)
cut. = cutané	nas. = nasal
dent. = dentaire	nébul. = nébuliseur
disp. = dispersible	opht. = ophtalmique



dos. = dose	or. = oral
efferv. = effervescent	orodisp. = orodispersible
émuls. = émulsion	oromuq. = oromuqueux
endocerv. = endocervical	orophar. = oropharyngé
endotrach. = endotrachéobronchique	p.artic. = périarticulaire
enr. = enrobé	past. = pastille
épilés. = épilésionnel	pdr = poudre
éq. = équivalent	p.dural. = périodural
flac. = flacon	pellic. = pelliculé
FTM = Formulaire Thérapeutique Magistral	perf. = perfusion
gastr. = gastrique	p.j. = par jour
gastro-ent. = gastro-entéral	p.neur. = péryneural
gastro-résist. = gastro-résistant	p.odont. = périodontal
gél. = gélule	Posol. = posologie
gingiv. = gingival	ppm = partie par million
glob. = globule	prép. = préparation
gran. = granulés	press. = pressurisé
gtts = gouttes	prol. = prolongé
i.artér. = intra-artériel	RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
i.artic. = intra-articulaire	récip. = récipient
i.burs. = intrabursal	rect. = rectal
i.camér. = intra-camérulaire	resp. = respiration
i.card. = intracardiaque	s.c. = sous-cutané
i.cavern. = intracaverneux	s.conj. = sous-conjonctival
i.cistern. = intracisternal	séc. = sécable
i.derm. = intradermique	sem. = semaine
i.lés. = intralésionnel	ser. = seringue
i.m. = intramusculaire	s.muq. = sous-muqueux
implant. = implantation	sol. = solution ou soluble
impr. = imprégné	solv. = solvant
infiltr. = infiltration	SQ-Bet = unité spécifique pour l'extrait allergénique Itulazax®
inhal. = inhalation	SQ-HDM = unité spécifique pour l'extrait allergénique Acarizax®



inj. = <i>injectable</i>	SQ-T = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Grazax®</i>
instill. = <i>instillation</i>	SQ-U = <i>unité spécifique pour l'extrait allergénique Alutard SQ®</i>
i.ocul. = <i>intra-oculaire</i>	subling. = <i>sublingual</i>
i.oss. = <i>intra-osseux</i>	supp. = <i>suppositoire</i>
i.périt. = <i>intrapéritonéal</i>	susp. = <i>suspension</i>
i.pleur. = <i>intrapleurale</i>	transderm. = <i>transdermique</i>
IR = <i>indice de réactivité</i>	TU = <i>unité de tuberculine</i>
irrig. = <i>irrigation</i>	UT = <i>unité de tarification (dans les tableaux comparatifs des prix)</i>
i.théc. = <i>intrathécal</i>	UIK = <i>unité inactivatrice de la kallidinogénase</i>
i.tumor. = <i>intratumoral</i>	urétr. = <i>urétral</i>
i.utér. = <i>intra-utérin</i>	vag. = <i>vaginal</i>
i.v. = <i>intraveineux</i>	

Intro 3. Médicaments génériques, biosimilaires et prescription en DCI

- Le terme “**médicament générique**” a un cadre légal bien défini en Belgique. Un médicament générique doit (1) contenir le même principe actif et le même dosage par unité que le médicament de référence (c.-à-d. être chimiquement équivalent), (2) avoir la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration, et (3) avoir une biodisponibilité équivalente (c.-à-d. le même profil de concentration plasmatique en fonction du temps) que le médicament de référence (c.-à-d. être bioéquivalent). La bioéquivalence signifie en principe qu'il y a une équivalence thérapeutique. [Voir aussi Folia d'avril 2012].
- Un **médicament biosimilaire** est un médicament biologique dont « l'équivalence thérapeutique » avec le produit biologique de référence a été démontrée. L'approche utilisée pour les médicaments génériques, où l'équivalence **thérapeutique** est démontrée par des études de bioéquivalence, n'est pas applicable ici. La démonstration de l'équivalence thérapeutique entre un biosimilaire et son produit de référence repose sur des données cliniques supplémentaires montrant l'équivalence des deux produits en termes d'efficacité et d'innocuité. Les médicaments biologiques ayant généralement une structure plus complexe que les molécules de synthèse chimique, la structure du principe actif peut présenter une certaine variabilité. Les médicaments biosimilaires sont soumis aux mêmes exigences en matière de pharmacovigilance que les médicaments biologiques en général, avec une attention particulière à l'immunogénicité [voir Folia d'avril 2014].
- **Passage d'une spécialité à une autre** [voir Folia d'avril 2012]
 - Les spécialités originales et les génériques à base du même principe actif et qui ont le même dosage et la même forme galénique sont généralement interchangeables sans problèmes. Le fait de passer d'une spécialité à une autre peut toutefois entraîner une certaine confusion chez les patients sous médication chronique, en raison par exemple du changement de dénomination, de couleur ou de goût. Lors du remplacement d'une spécialité par une autre, le médecin et le pharmacien ont un rôle important dans l'information et le suivi du patient pour s'assurer que celui-ci prenne correctement son traitement. Cela permet au patient de s'adapter à la nouvelle situation, et d'éviter qu'il ne prenne par exemple le même médicament deux fois sous des dénominations différentes.



- **Dans certaines situations, il est préférable de ne pas passer d'une spécialité à une autre au cours d'un traitement chronique, ou de le faire très prudemment**, par exemple lorsqu'il s'agit d'un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (*voir Intro.6.2.*). Cette approche est également conseillée par l'AFMPS pour d'autres médicaments, tels que les contraceptifs oraux, les médicaments pour inhalation et les préparations transdermiques [*voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (31/01/20)*]. Ces spécialités sont signalées par la mention "NO SWITCH" au niveau du groupe.
- **Certains excipients (p.ex. certains colorants ou agents conservateurs, l'éthanol, l'aspartame, le gluten) peuvent poser des problèmes; on les appelle les "excipients à effet notable": voir Intro.2.2.6.**
- Pour la **prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)**, outre les données administratives habituelles, les données suivantes doivent figurer sur la prescription pour qu'elle soit valable: la Dénomination Commune Internationale du principe actif ou des principes actifs, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration, le dosage, la dose journalière et la durée du traitement en semaines et/ou en jours [*voir www.inami.fgov.be*]. La note reprenant les règles opérationnelles pour la prescription en DCI est disponible sur le *site de l'AFMPS (version 8, 31/01/2020)* (31/01/20). Cette note comprend notamment la liste des médicaments pour lesquels la prescription en DCI est déconseillée par l'AFMPS ("no DCI"), ainsi que la liste des médicaments pour lesquels il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre ("no switch"). Dans le Répertoire, ces mentions "no DCI" et "no switch" sont signalées dans les tableaux comparatifs des prix (affichage "par groupe") des spécialités concernées.

Intro 4. La prescription

Sans mention spécifique du prescripteur, une prescription est valable pendant précisément 3 mois à compter de la date de prescription, tant pour son exécution que pour son remboursement, qu'elle soit électronique ou papier. Le prescripteur peut, en mentionnant une "date de fin pour l'exécution" dans le champ prévu à cet effet, spécifier une durée de validité plus courte ou plus longue, mais la date de fin ne peut toutefois jamais dépasser 1 an après la date de prescription [*voir Folia d'octobre 2019*].

Un seul conditionnement de spécialité est remboursé par prescription (exceptions: insulines, enzymes pancréatiques, ...). Dans le cas d'une prescription en DCI valable (*voir Intro.3.*), plusieurs conditionnements peuvent toutefois être remboursés par prescription, pour autant que le nombre d'unités total ne dépasse pas la durée de traitement mentionnée (maximum 3 mois).

Intro 5. Modalités de remboursement et notions "prescrire bon marché" et "délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments 'les moins chers'"

Il existe **7 catégories de remboursement** pour les spécialités: A, B, C, Cs, Cx, Fa et Fb. La catégorie de remboursement attribuée par l'INAMI indique dans quelle mesure l'assurance obligatoire intervient dans les frais.

- La catégorie A (remboursement en totalité) comprend les "spécialités d'importance vitale".
- La catégorie B (remboursement en grande partie) comprend les "spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique".
- La catégorie C (remboursement partiel seulement, de manière décroissante de C à Cs, jusque Cx) comprend les "médicaments destinés au traitement symptomatique".
- Les catégories Fa et Fb indiquent des médicaments pour lesquels le remboursement d'un montant forfaitaire est prévu. Les catégories de remboursement Fa et Fb ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier pour l'instant.

Parfois, le remboursement d'une spécialité varie en fonction de l'indication.

Pour en savoir plus sur les différents "chapitres" sous lesquels un médicament peut être remboursé, ou sur le



contrôle *a priori* et *a posteriori*, voir le *site Web de l'INAMI*. Les conditions de remboursement fixées par l'INAMI pour les médicaments remboursés selon le chapitre II, IV ou VIII peuvent être affichées en cliquant sur le symbole  ou  au niveau de la spécialité dans le Répertoire (voir *Intro.2.2.16.4.*).

L'intervention personnelle du patient (ticket modérateur) est calculée à partir de la base de remboursement au niveau ex-usine. Le plafond du ticket modérateur est le montant maximal payé par le patient comme ticket modérateur pour un médicament remboursé en catégorie B ou C. Le tableau ci-dessous reprend les plafonds du ticket modérateur en vigueur au 1 janvier 2023.

Tableau Ia. Plafonds du ticket modérateur

Catégorie de remboursement	Assuré ordinaire	Intervention majorée*
A	Pas de ticket modérateur	Pas de ticket modérateur
B	€ 12,10	€ 8,00
B- grands conditionnements**	€ 15	€ 9,90
C	€ 15	€ 9,90
Cs et Cx	Pas de plafond	Pas de plafond

* En ce qui concerne "l'intervention majorée", voir le *site Web de l'INAMI*

** Par "grand conditionnement", il faut entendre ici tout conditionnement public qui contient plus de 60 unités d'utilisation. Par "unité d'utilisation", on entend l'unidose, ou en cas de multidose, l'unité standard, à savoir 1 g, 1 ml ou 1 dose.

Pour certaines catégories de patients (p.ex. personnes à faible revenu, malades chroniques...), le **maximum à facturer** (MàF) s'applique. Par conséquent, pour ces patients et leur famille, l'intervention personnelle pour des prestations remboursées par l'INAMI (entre autres les médicaments remboursables) se limite à un montant annuel maximal. Une fois ce plafond atteint, ces patients n'ont plus à payer une intervention personnelle pour les médicaments remboursables en catégorie A, B ou C, ni pour le vaccin contre la grippe délivré dans une officine ouverte au public. Pour plus d'informations concernant le "maximum à facturer" voir www.inami.fgov.be (terme de recherche: "MAF").

Certaines **préparations magistrales** sont remboursées par l'INAMI. Pour plus de détails, voir le *site Web de l'INAMI*.

Pour les **patients hospitalisés**, l'intervention personnelle pour les spécialités pharmaceutiques remboursables est fixée forfaitairement à € 0,62 par journée d'hospitalisation.

Tarification à l'unité. Depuis le 1 avril 2015, pour les **patients résidant en MRS/MRPA**, les spécialités remboursables sous forme orale solide doivent obligatoirement être tarifées à l'unité (p.ex. par comprimé) dans les pharmacies publiques. La délivrance de médicaments par unité n'est pas obligatoire. Pour le médecin, rien ne change: la prescription médicamenteuse classique reste d'application. La tarification à l'unité exige de mentionner la posologie sur la prescription ainsi que la durée du traitement [voir *site Web de l'INAMI, Intro.2.2.4.et Folia d'avril 2015*].

Les notions "prescrire bon marché" (important pour le prescripteur) et "délivrance d'une spécialité appartenant au groupe des médicaments 'les moins chers'" (important pour le pharmacien)

- **Le prescripteur** est encouragé à "**prescrire bon marché**". Pour ce faire, il ou elle peut soit prescrire un médicament "bon marché" (ces médicaments sont signalés dans le Répertoire par le symbole ) , soit prescrire un médicament en DCI pour lequel le système du remboursement de référence est d'application. Pour en savoir plus: voir *site Web INAMI* et *Folia de juin 2015*.
- Pour toute prescription en DCI (voir *Intro.3.*) ainsi que pour les antibiotiques et les antimycosiques prescrits pour le traitement d'une affection aiguë, le **pharmacien** est tenu de délivrer une spécialité appartenant au groupe des **médicaments "les moins chers"**. Sur le site Web du CBIP, les médicaments "les moins chers" apparaissent sur un fond vert clair. Pour plus d'infos, voir site Web INAMI: chercher sur "*antibiotiques-antimycosiques-règles*" ou sur "*médicaments les moins chers*".



- **Note.** Dans le Répertoire, certains médicaments sont désignés par le symbole  : il s'agit des médicaments qui ne font pas partie de la catégorie “médicaments bon marché”.

Intro 6. Bon usage des médicaments

Nous rappelons la règle des 5 B indispensables à l'administration d'un médicament:

Intro 6.1. Ajustement posologique

La posologie de la plupart des médicaments doit être ajustée en fonction de l'individu, entre autres en fonction de l'âge, des états pathologiques et parfois de la prédisposition génétique.

Intro 6.1.1. Âge

- **Enfants:**
 - Chez le nouveau-né, le métabolisme et l'excrétion des médicaments se font très lentement, mais se normalisent généralement durant les premiers mois.
 - La sensibilité des organes cibles chez le jeune enfant peut être très différente de celle chez l'adulte.
 - Il n'existe pas de bonnes formules permettant de calculer la **posologie pédiatrique** à partir de la posologie adulte. Le poids de l'enfant est assurément un meilleur repère pour calculer la posologie approximative que l'âge de l'enfant, mais la prudence reste de mise car cette estimation ne prend pas en compte certains paramètres tels que le degré de maturité des systèmes enzymatiques et des organes. Pour certains médicaments, surtout en oncologie, on peut aussi utiliser la surface corporelle comme repère.
 - La posologie pédiatrique n'est mentionnée dans ce Répertoire que pour les médicaments couramment utilisés dans ce groupe d'âge.
 - Sources pour les posologies pédiatriques: le *kinderformularium.nl* (Pays-Bas, gratuit) et le *British National Formulary (BNF) for children* (Royaume-Uni, payant).
- **Personnes âgées:**
 - La sensibilité des organes cibles se modifie; le plus souvent elle augmente.
 - Le devenir des médicaments est aussi modifié chez les personnes âgées: pour bon nombre de médicaments, le métabolisme est ralenti (ce qui ne devient généralement cliniquement pertinent qu'en présence d'une cirrhose), mais c'est la diminution de l'excrétion rénale qui est la plus importante (voir *Intro.6.1.2.1.*).

Intro 6.1.2. États pathologiques

Dans certains états pathologiques, la sensibilité des organes cibles et la cinétique des médicaments peuvent être modifiées.

Concernant l'insuffisance rénale, voir *Intro.6.1.2.1.*, concernant l'insuffisance hépatique, voir *Intro.6.1.2.2.*

Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire dans d'autres états pathologiques, p.ex. en cas d'insuffisance cardiaque, mais il n'existe pas de règles générales à ce sujet.

Intro 6.1.2.1. Insuffisance rénale

- Chez les patients en insuffisance rénale, des variations pharmacocinétiques peuvent survenir, et la sensibilité des organes cibles peut être modifiée. Il faut surtout être attentif à la diminution de l'excrétion rénale des médicaments. La plus grande vigilance est ici requise pour les médicaments - ou leurs métabolites actifs - qui sont entièrement ou fortement excrétés dans l'urine, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (voir *Intro.6.2.*).
- Dans le Répertoire, on qualifie l'insuffisance rénale
 - de “légère” lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 60 et 90 ml/min,
 - de “modérée” lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min, et
 - de “sévère” lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 15 et 30 ml/min.



- Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min, on parle d'insuffisance rénale terminale ou "end-stage renal disease" (ESRD).
- Mesurer la fonction rénale [voir *Folia d'août 2010* et *Folia de décembre 2010*]
 - Il existe plusieurs méthodes pour calculer la clairance de la créatinine comme mesure de la filtration glomérulaire, à partir de la créatinine sérique, en tenant compte des caractéristiques du patient. Chez les personnes âgées, la masse musculaire, et donc la production de créatinine, est diminuée, de sorte que la créatininémie peut être faussement normale même en cas de diminution physiologique de la fonction rénale. C'est pourquoi la formule est ajustée sur l'âge.
 - La clairance de la créatinine est classiquement calculée selon la formule de Cockcroft et Gault; chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85.
 - On utilise de plus en plus, pour mesurer la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire en utilisant la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) [voir *Folia de décembre 2010*].
- Pour les symboles des reins affichés au niveau des spécialités dans le Répertoire, et concernant la mention d'une contre-indication ou de la nécessité de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale, voir *Intro.2.1.3.* et *Intro.2.1.7.*

Intro 6.1.2.2. Insuffisance hépatique

- En cas d'atteinte hépatique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament peuvent être modifiées, mais dans une proportion difficile à prévoir. Le foie a une grande capacité de réserve à métaboliser les médicaments, et on suppose qu'un ajustement des doses n'est nécessaire que lorsque la maladie hépatique chronique a évolué vers une cirrhose.
- Parmi les modifications pharmacocinétiques importantes dues à la cirrhose, on compte une diminution de l'effet de premier passage et une augmentation de la demi-vie due à une diminution de l'activité enzymatique hépatique. La cirrhose est en outre associée à une hypoalbuminémie et une augmentation du volume de distribution suite à un œdème. Souvent, les patients atteints de cirrhose présentent également un certain degré d'insuffisance rénale (voir *Intro.6.1.2.1.*).
- Les patients atteints de cirrhose sont souvent plus sensibles aux effets indésirables, tels que les troubles de la fonction rénale dus aux AINS ou les effets sédatifs dus aux opioïdes et aux substances psychotropes.
- Certains médicaments sont des prodrogues et sont métabolisés dans le foie en une molécule active; ils peuvent s'avérer moins efficaces en cas d'atteinte hépatique sévère.
- Dans la rubrique "Contre-indications" du Répertoire, l'atteinte hépatique n'est mentionnée que si cela est explicitement mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du RCP ou dans le chapitre "*Levercirrose*" des *Commentaren Medicatiebewaking*: voir *Intro.2.1.3.*. Dans de rares cas, un médicament est contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique selon le RCP alors qu'il est considéré comme « sûr » en cas de cirrhose selon l'évaluation néerlandaise. Dans ce cas, ceci est explicitement signalé dans notre rubrique "Contre-indications": voir *Intro.2.1.3.*

Intro 6.1.3. Prédisposition génétique

- Il existe des variations génétiques au niveau d'enzymes qui interviennent dans le métabolisme de certains médicaments, mais aussi au niveau de protéines de transport et de récepteurs impliqués dans l'interaction d'un médicament avec un organe cible.
- En ce qui concerne les variations génétiques au niveau des enzymes qui peuvent influencer le métabolisme et donc la réponse à un médicament, c'est surtout le polymorphisme génétique au niveau de certaines isoenzymes du cytochrome P450 (entre autres le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19, voir *Intro.6.3.*) qui est bien connu [voir *Folia d'août 2003* et *décembre 2006*].
- Des variations génétiques au niveau des protéines de transport (telles que la P-gp) ont été décrites, mais la pertinence clinique de ces variations reste incertaine, sauf pour l'OATP1B1, une protéine de transport qui intervient dans l'absorption hépatique des statines. En particulier avec la simvastatine, une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru de myopathie ont été observés chez les



personnes présentant une fonction réduite de l'OATP1B1.

- Des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'effets indésirables dus à certains médicaments [voir *Folia de février 2009*].

Intro 6.1.4. Suivi des concentrations plasmatiques (STP)

- Le suivi ou la détermination de la concentration plasmatique, ou sanguine dans certains cas, d'un médicament (Suivi Thérapeutique Pharmacologique ou STP) peut être utile lorsque chacune des conditions suivantes est remplie:
 - il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite;
 - la pharmacocinétique présente une forte variabilité interindividuelle ou est fortement influencée par des états pathologiques ou des interactions;
 - il existe une bonne corrélation entre la concentration, d'une part, et l'effet thérapeutique ou les effets indésirables, d'autre part;
 - il n'y a pas de moyen simple de mesurer l'effet. Le STP permet d'ajuster la posologie en fonction du patient, et peut être un outil pour évaluer notamment l'observance du traitement ou les interactions médicamenteuses.
- Pour certains médicaments, par exemple les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le mycophénolate, le sirolimus et le tacrolimus, les concentrations recherchées varient en fonction de l'âge, de l'indication et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments.
- Le Répertoire mentionne la valeur des concentrations plasmatiques thérapeutiques de la digoxine, du lithium, de la théophylline et de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et acide valproïque). La détermination de la concentration plasmatique (ou sanguine dans certains cas) peut également s'avérer utile pour d'autres médicaments, tels que par exemple l'adalimumab, les aminoglycosides, les glycopeptides, l'infliximab, la lamotrigine, le méthotrexate, l'oxcarbazépine et le voriconazole.
- Pour l'interprétation des concentrations plasmatiques ou sanguines, une concertation avec le biologiste clinicien est souvent souhaitable.

Intro 6.2. Effets indésirables

- Bon nombre d'effets indésirables liés aux médicaments sont souvent sans gravité, mais des réactions très graves, pouvant être fatales, sont possibles. Certains effets indésirables sont prévisibles à partir des propriétés pharmacologiques du médicament ou de la classe de médicaments; ils sont généralement dose-dépendants. D'autres effets indésirables ne sont pas prévisibles ("idiosyncrasiques"), étant souvent d'origine immunologique ou génétique; parfois, le mécanisme de survenue n'est pas connu.
- Seuls les principaux effets indésirables (fréquents ou graves) sont mentionnés dans ce Répertoire, le Martindale servant comme l'une des sources principales (voir *Intro.2.1.4.*); pour plus de détails, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ou des ouvrages spécialisés doivent être consultés.
- Pour certains médicaments, la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible: ce sont **des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite**. Même une légère augmentation des concentrations plasmatiques, par exemple en raison d'une interaction, peut provoquer des effets indésirables potentiellement fatals. Il s'agit des médicaments suivants.
 - Les médicaments figurant sur la liste des "médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite" de l'Agence belge des médicaments (l'AFMPS): aminoglycosides, certains antiarythmiques (amiodarone, disopyramide, flécaïnide, lidocaïne, propafénone, sotalol), certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, primidone, acide valproïque), clozapine, colchicine, digoxine et métildigoxine, certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, évérolimus, mycophénolate, sirolimus et tacrolimus), lévothyroxine, lithium, théophylline et les antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, phenprocoumon, warfarine) [voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf (version 31/01/2020)]. Pour ces



médicaments, il est déconseillé de passer d'une spécialité à une autre sans prendre de précautions (mention « no switch » dans les tableaux comparatifs de prix (affichage "par groupe")).

- Les médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables graves: les antiépileptiques autres que ceux mentionnés dans la liste de l'AFMPS (voir ci-dessus), les immunosuppresseurs et les antiarythmiques, les antitumoraux, les opioïdes, les anticoagulants oraux directs (AOD), les insulines, les glinides et les sulfamidés hypoglycémiant, ainsi que les médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.

Intro 6.2.1. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, c.-à-d. la détection d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, est nécessaire étant donné que le profil d'innocuité du médicament n'est généralement pas suffisamment connu au moment de sa commercialisation.

- **La notification spontanée d'effets indésirables:** voir *Folia de septembre 2020* et le e-learning "Notification d'effets indésirables" dans l'Auditorium.
 - Les notifications spontanées à un centre de pharmacovigilance sont essentielles pour détecter les signaux d'effets indésirables à un stade précoce. Ces signaux peuvent conduire à des mesures qui doivent garantir une utilisation plus sûre du médicament. En Belgique, un système de notification spontanée est géré par le Centre de Pharmacovigilance (la division "Vigilance") de l'AFMPS.
 - **Que notifier?**
 - Réactions graves: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité significative ; anomalie congénitale.
 - Réactions inattendues: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspondent pas à ce qui est mentionné dans le RCP du médicament.
 - Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution sont inattendues.
 - Réactions survenues dans des situations particulières: après administration du médicament à des groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées; après administration de vaccins; lors du passage d'un médicament "original" à un médicament "générique" ou inversement; après administration d'un médicament soumis à une surveillance particulière (signalé par le symbole ▼ , voir ci-dessous) et en cas d'usage "inapproprié" ou "off-label".
 - "Erreurs médicamenteuses": il s'agit d'erreurs non intentionnelles qui causent - ou sont susceptibles de causer - un préjudice au patient. Il s'agit le plus souvent d'erreurs dans la prescription, la délivrance, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament.
 - **Comment notifier?**
 - Aller sur www.afmps.be/fr/effet_indesirable pour notifier toute suspicion d'effet indésirable et pour notifier les erreurs médicamenteuses avec effet indésirable.
 - Adresser un courriel à medication-errors@fagg.be pour notifier les erreurs médicamenteuses sans effet indésirable.
 - **Qui peut notifier?** Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.
- Les **Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)** sont des courriers envoyés directement aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels et des mesures pour limiter ces risques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS. Les DHPC peuvent être consultées sur le *site Web de l'AFMPS*, et sont annoncées dans la newsletter du CBIP (le « Weekly Folia »).
- **Le symbole "triangle noir" (▼)** attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire. Il s'agit des spécialités à base d'un nouveau principe actif, des nouveaux médicaments biologiques, des médicaments enregistrés sous certaines conditions ou dans des circonstances



exceptionnelles, et des médicaments pour lesquels des études d'innocuité sont exigées au fabricant. Le Centre de Pharmacovigilance suit ces médicaments de près. En cas de suspicion d'effet indésirable avec ces médicaments, il est très important de le notifier, même en cas de doute quant à la relation de causalité. Les spécialités conservent le symbole en principe pendant 5 ans, mais ce délai peut être prolongé. Le symbole figure dans le RCP et la notice des spécialités concernées, et est également repris dans le Répertoire au niveau des spécialités concernées. Pour la liste mise à jour mensuellement des médicaments affichant ce symbole, voir le *site web de l'AFMPS* ou la page « *Notifier des effets indésirables* » sur notre site.

- le symbole ▼ attire l'attention sur les spécialités qui font l'objet de **Risk Minimization Activities (RMA)**. Il s'agit d'activités additionnelles de minimisation des risques, telles que du matériel éducatif et des brochures, imposées par l'autorité qui octroie l'AMM [pour plus de détails, voir *Folia de mars 2015*]. En cliquant sur ce symbole, on accède au site web de l'AFMPS où on peut télécharger les documents relatifs aux spécialités concernées.
- Dans les *Folia Pharmacotheapeutica* paraît en principe 1 fois par mois une rubrique intitulée "Communiqué du Centre de Pharmacovigilance".

Intro 6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Voir *Folia de novembre 2012*.

Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires, généralement associées à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. C'est pourquoi on accorde une attention particulière à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

- *Facteurs de risque de torsades de pointes*. Le lien entre un allongement de l'intervalle QT à l'ECG et l'apparition d'une arythmie est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque, p.ex. lorsque deux médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris simultanément, ou lorsqu'un médicament allongeant l'intervalle QT est pris simultanément avec un médicament qui inhibe son métabolisme, avec un médicament bradycardisant (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer) ou avec un médicament susceptible de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium). Les β -bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant. D'autres facteurs de risque sont: âge > 65 ans, sexe féminin, cardiopathies (insuffisance cardiaque, ischémie, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré), troubles électrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie). Il existe aussi un syndrome du QT long congénital: chez ces patients, les arythmies surviennent plus rapidement.
- *Médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT*. Dans le *Tableau Ib* figurent les médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes. La liste se base principalement sur la liste "Known risk of Tdp" sur le site Web de *CredibleMeds*® (www.crediblemeds.org) ainsi que sur la liste "High risk" dans *Stockley's Drug Interactions*; pour les médicaments portant le symbole ▼, ainsi que pour les médicaments spécifiques au marché belge, le RCP est utilisé. Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.
- Le groupe de recherche indépendant à l'origine de *CredibleMeds*® a développé un outil d'aide à la décision en ligne pour l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients individuels: *MedSafety Scan*® (www.medsafetyscan.org). En fonction des caractéristiques du patient et de la liste de médicaments du patient, l'outil fait une estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ce patient. En plus d'estimer le risque d'un allongement de l'intervalle QT, l'outil identifie également



les médicaments et les interactions médicamenteuses qui contribuent à ce risque. Des actions sont ensuite également proposées, permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Tableau Ib. Médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (liste non exhaustive)

1.2.4.: ranolazine. 1.8.: plusieurs antiarythmiques, surtout la cibenzoline, le disopyramide, le flécaïnide, le sotalol et le vernakalant; l'amiodarone provoque rarement des torsades de pointes.
3.4.1.: dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour) 3.4.2.: ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes 5HT.
5.5.2.: terlipressine
8.3.: méthadone
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: plusieurs antipsychotiques, surtout le dropéridol, la lévomépromazine, le pimozide, le sertindol, le sulpiride, l'halopéridol à doses élevées 10.3.: citalopram, escitalopram 10.4.: guanfacine, pitolisant 10.11.1.: donépézil; risque potentiel pour la galantamine
11.1.2.: érythromycine (surtout par voie i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine 11.1.5.: ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine; risque potentiel pour la norfloxacine et l'ofloxacine 11.1.8.5.: bédaquiline 11.2.3.: fluconazole; risque potentiel pour l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole 11.3.2.: artéméter + luméfantine, artémimol + pipéraquline, quinine 11.3.4.: pentamidine 11.4.3.: risque potentiel pour l'atazanavir, le fostemsavir, le lopinavir, la rilpivirine et le saquinavir, et les associations de ces substances
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatine 13.2.1.: inotuzumab ozogamicine 13.2.2.: bosutinib, cériatinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib 13.4.: anagrélide, arsenic trioxyde, panobinostat
18.1.1.: propofol

Intro 6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques

- **Les effets indésirables anticholinergiques centraux** se traduisent surtout par des vertiges, rarement une régression cognitive et un délire, avec ou sans agitation.
- **Les effets indésirables anticholinergiques périphériques** se manifestent surtout sous forme d'une sécheresse de la bouche (avec risque accru de caries dentaires) et des yeux, une diminution de la sudation, des nausées et de la constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation, de la rétention urinaire; rarement, une tachycardie et des arythmies.
- Certains médicaments sont classés dans ce Répertoire comme "anticholinergiques" (syn. antagonistes des récepteurs muscariniques ou atropiniques) étant donné que l'effet recherché avec ces médicaments repose sur leurs propriétés anticholinergiques. Il s'agit du bromhydrate de butylhyoscine en cas de



crampes abdominales, des anticholinergiques en cas de problèmes vésicaux, des anticholinergiques en cas d'asthme et de BPCO, des anticholinergiques en cas de maladie de Parkinson, de certains mydriatiques et cycloplégiques, de l'atropine.

- Bon nombre d'autres médicaments ont des propriétés anticholinergiques mais ne sont pas utilisés pour ces propriétés; ils sont néanmoins également associés à des effets indésirables anticholinergiques. Il s'agit surtout de certains antidépresseurs (en particulier les antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline) et la paroxétine), de certains antihistaminiques H (principalement la diphenhydramine, le diméthylhydrate, l'hydroxyzine et la méclozine; dans une moindre mesure la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadin et la loratadine), de certains antipsychotiques (surtout les phénothiazines, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine, le pimozide, la quétiapine), du baclofène, de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine, du disopyramide, du néfopam et de la tizanidine.
- Les **médicaments ayant des propriétés anticholinergiques sont contre-indiqués en présence de**: (facteurs de risque de) glaucome à angle fermé; œsophagite par reflux, hypertrophie prostatique, atonie intestinale, iléus paralytique, colite ulcéreuse sévère, myasthénie grave.
- La prudence est surtout de rigueur chez les enfants et les personnes âgées car ils sont plus sensibles aux effets indésirables anticholinergiques; une diminution de la dose peut être indiquée et l'association de différentes substances ayant un effet anticholinergique doit être évitée. D'autres situations à risque sont l'hyperthermie, la sténose du pylore, la tachycardie (p.ex. due à une hyperthyroïdie ou à une insuffisance cardiaque), l'hypertension artérielle et l'infarctus aigu du myocarde. Une sédation exagérée peut se manifester en cas d'association avec d'autres médicaments à effet sédatif ou avec l'alcool.

Intro 6.2.4. Syndrome sérotoninergique

Voir *Folia de mai 2016* et *Folia d'avril 2021*.

- Le syndrome sérotoninergique se caractérise par la triade suivante:
 - excitation neuromusculaire (clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements),
 - dysfonctionnement du système autonome (entre autres hyperthermie parfois fatale, tachycardie), et
 - altération des facultés mentales (entre autres agitation, confusion).
- Un syndrome sérotoninergique sévère constitue une urgence, nécessitant des soins intensifs de soutien à l'hôpital.
- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques, parmi lesquels on trouve le plus souvent **un inhibiteur de la MAO-A ou un inhibiteur non sélectif de la MAO**. En Belgique, ne sont disponibles que le moclobémide, un inhibiteur réversible de la MAO-A; ainsi que le linézolide (un antibiotique) et le bleu de méthylène, des inhibiteurs de la MAO non psychotropes. **En particulier, l'association de ces IMAO et d'un ISRS doit être évitée.**
- **D'autres médicaments sérotoninergiques** peuvent aussi provoquer un syndrome sérotoninergique, lorsqu'ils sont associés entre eux. Dans de rares cas, le syndrome sérotoninergique est causé par le surdosage d'un médicament sérotoninergique. Voici les médicaments sérotoninergiques les plus souvent en cause: les ISRS (y compris la dapoxétine) et autres antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxétine), certains opioïdes (fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol), le dextrométhorphan, le lithium, le méthylphénidate, le millepertuis, les amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy). Un risque de syndrome sérotoninergique a également été suggéré ou n'est pas à exclure pour les médicaments suivants: la mirtazapine, la trazodone, les triptans, et les inhibiteurs de la MAO-B: sélégiline, rasagiline et safinamide.

Intro 6.2.5. Syndrome malin des antipsychotiques

- Voir *Folia de février 2008* et *Folia d'avril 2021*.
- Le syndrome malin des antipsychotiques (auparavant appelé syndrome malin des neuroleptiques) est un effet indésirable rare mais très grave des antipsychotiques. Ce syndrome a également été décrit en cas d'association d'antipsychotiques avec du lithium, et en cas d'arrêt brutal de la lévodopa, des agonistes



dopaminergiques ou des inhibiteurs de la COMT.

- Le risque est plus élevé au début du traitement, après une augmentation de la dose ou en cas d'usage de doses élevées administrées par voie parentérale. Parmi les facteurs de risque, on compte entre autres la déshydratation et des antécédents du syndrome malin des antipsychotiques.
- Le syndrome se caractérise par l'apparition assez subite d'une rigidité extrapyramidale, de mouvements involontaires et d'hyperthermie, souvent associés à une dysarthrie, une dysphagie et une atteinte aiguë de la fonction rénale. Des troubles de la conscience et un dérèglement du système nerveux autonome peuvent également survenir. Le syndrome peut avoir une issue fatale en raison d'une insuffisance rénale et d'une hyperthermie associée à une tachycardie.
- Une hospitalisation d'urgence s'impose, nécessitant des soins intensifs de soutien.

Intro 6.2.6. Réactions cutanées graves aux médicaments

Pour plus de détails, notamment concernant les médicaments les plus fréquemment impliqués, voir *Folia de mai 2021*.

- Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, syn. syndrome de Lyell), le syndrome DRESS et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont les principaux types de **réactions cutanées graves aux médicaments**. Celles-ci peuvent être associées à une morbidité prononcée, voire engager le pronostic vital.
- Les **mesures essentielles pour réduire ou prévenir la morbidité et la mortalité aiguës, et pour éviter les effets à long terme** sont: reconnaître rapidement le problème, identifier et arrêter le médicament suspect, et ne plus jamais administrer le médicament suspecté. **Une réaction cutanée grave aux médicaments nécessite une prise en charge urgente et spécialisée à l'hôpital.**
- Le **SSJ** et la **NET** sont des variantes de nécrolyse épidermique (décollement cutané affectant < 10% de la surface corporelle pour le SSJ, > 30 % pour la NET). Les réactions cutanées sont fréquemment précédées d'une détérioration de l'état général, de fièvre, de symptômes pseudo-grippaux, de symptômes près des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, et de douleurs cutanées.
- Le **syndrome DRESS** comprend des symptômes cliniques hétérogènes, consistant en des atteintes d'organes (en particulier le foie), s'accompagnant éventuellement de réactions cutanées et d'anomalies biologiques. La phase prodromique (avec fièvre, lymphadénopathie, symptômes de type grippal, sensation de brûlure, démangeaisons) peut survenir jusqu'à 2 semaines avant les réactions cutanées.
- La **PEAG** est caractérisée par de nombreuses petites pustules stériles, principalement non folliculaires. Les réactions cutanées surviennent simultanément à une forte fièvre et une leucocytose.

Intro 6.2.7. Hyperkaliémie

Voir *Folia d'avril 2010*.

- L'hyperkaliémie (concentration sérique de potassium ou K > 5,5 mmol/l) peut provoquer des problèmes cardiaques graves (allant jusqu'à des arythmies ventriculaires) et des problèmes neuromusculaires (faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie).
- L'hyperkaliémie sévère (K > 6,5 mmol/l, ou K > 6,0 mmol/l s'accompagnant de modifications à l'ECG) est une situation potentiellement fatale nécessitant une prise en charge immédiate en milieu hospitalier, sous monitoring cardiaque.
- Lorsque la fonction rénale est normale, le potassium excédentaire est facilement éliminé. L'hyperkaliémie est le plus souvent due à la conjonction de plusieurs facteurs parmi lesquels les plus importants sont l'insuffisance rénale (attention chez les personnes âgées et les diabétiques) et la prise de certains médicaments.
- Les groupes de médicaments pouvant causer une hyperkaliémie sont entre autres: les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans, les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques, les héparines, les AINS. Par ailleurs, les médicaments suivants peuvent également être associés à une hyperkaliémie: la ciclosporine, la drospirénone, les érythropoïétines, le tacrolimus et le triméthoprime. Ces médicaments ne peuvent pas être utilisés chez les patients



présentant une hyperkaliémie pré-existante. Certains médicaments contiennent des sels de potassium (p.ex. Eziclen® contient du sulfate de potassium, Gaviscon Advance Munt® du bicarbonate de potassium, Uralyt U® du citrate de potassium).

- Les suppléments potassiques et les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutes les spécialités de ces groupes sont assorties du symbole  ou  (voir Intro.2.1.3.).
- La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments cités ci-dessus (p.ex. la spironolactone à faible dose en association à un IECA dans l'insuffisance cardiaque). Il faut éviter d'utiliser concomitamment des suppléments potassiques et des diurétiques d'épargne potassique.

Intro 6.2.8. Convulsions et crises d'épilepsie provoquées par des médicaments

- Parmi les médicaments qui peuvent provoquer des convulsions et des crises d'épilepsie, on compte notamment les antidépresseurs (ATC et apparentés, ISRS), les antipsychotiques (plus fréquemment avec la clozapine), la bupropionne, les médicaments du TDAH et de la narcolepsie, les quinolones, la théophylline, le tapentadol, le tramadol. Le risque accroît lorsque ces médicaments sont associés entre eux. Chez les patients ayant une consommation abusive d'alcool, ces médicaments peuvent renforcer le risque de convulsions en cas d'arrêt brutal de la consommation d'alcool.
- La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des convulsions peuvent également survenir en cas d'hypoglycémie liée à des antidiabétiques.
- Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des convulsions lorsque leur usage chronique est soudainement arrêté, on compte notamment les benzodiazépines, les Z-drugs, les barbituriques.

Intro 6.2.9. Crises de porphyrie provoquées par des médicaments

- Certains médicaments peuvent provoquer une crise de porphyrie aiguë (avec des symptômes abdominaux sévères, des douleurs, des convulsions ...). La porphyrie regroupe des affections reposant sur un trouble de la biosynthèse de l'hème, un constituant important de l'hémoglobine et d'autres protéines telles les enzymes du cytochrome P450.
- Beaucoup de médicaments ne sont pas sans risque chez les patients atteints de porphyrie. Il s'agit par exemple des inducteurs puissants du cytochrome P450 qui stimulent la synthèse de l'hème défectueux au niveau du foie (p.ex. les barbituriques, la phénytoïne). Pour d'autres médicaments, on ne connaît pas le mécanisme à l'origine de la crise aiguë de porphyrie.
- Etant donné la rareté de cette affection et les informations contradictoires dans la littérature, la porphyrie n'est mentionnée pour aucun médicament comme contre-indication dans le Répertoire. Des informations fiables et régulièrement mises à jour peuvent être obtenues sur le site Web de l'*European Porphyria Network* (www.porphyria-europe.com).

Intro 6.2.10. Symptômes extrapyramidaux

Voir aussi *Folia* avril 2021

- Principaux symptômes extrapyramidaux:
 - dystonie: augmentation persistante ou intermittente du tonus musculaire, résultant dans des mouvements répétés de rotation ou de torsion, p.ex. au niveau des paupières ou de la nuque;
 - acathisie: agitation motrice continue et involontaire;
 - parkinsonisme: syndrome hypokinétique-hypertonique.
- Des symptômes extrapyramidaux ont surtout été décrits avec les antipsychotiques (moins avec les antipsychotiques atypiques) et avec le métoclopramide.
- L'administration d'un anticholinergique améliore les symptômes de dystonie.
- Les enfants et les personnes âgées présentent un plus grand risque de symptômes extrapyramidaux.



Intro 6.2.11. Hémolyse due à un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

- Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (favisme) est une maladie héréditaire causée par une anomalie (mutation) du gène G6PD. Ce déficit augmente la sensibilité des globules rouges aux dommages oxydatifs induits par des médicaments, avec risque de survenue d'hémolyse et d'anémie. Il existe de nombreuses variantes du déficit en G6PD, dont les manifestations cliniques sont variables. L'incidence du déficit en G6PD est faible parmi les populations autochtones des pays d'Europe du Nord (0,1 %), mais elle est plus élevée notamment en Afrique subsaharienne (8 %; variant de 3 à 23 %).
- Un certain nombre de médicaments doivent être évités, en raison du risque d'hémolyse, dans toutes les formes de déficit en G6PD: bleu de méthylène, rasburicase, sulfadiazine argentine (crème). Ceci est mentionné dans la rubrique "Contre-indications" du médicament dans le Répertoire. D'autres médicaments sont seulement à éviter en cas de déficit en G6PD associé à une anémie hémolytique chronique, mais peuvent toutefois être administrés à doses thérapeutiques dans les variantes moins sévères: acide acétylsalicylique, acide ascorbique (vitamine C), les quinolones, co-trimoxazole, phytoménadione (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, nitrofurantoïne, paracétamol, sulfasalazine, thiamphénicol. Ceci est mentionné dans les rubriques "Effets indésirables" et "Précautions particulières" du médicament dans le Répertoire. Les gouttes oculaires au chloramphénicol sont à éviter chez les patients atteints d'un déficit en G6PD, en raison de l'augmentation possible du risque de cataracte. [Source: "Commentaren Geneesmiddelenbewaking"].

Intro 6.3. Interactions des médicaments

- Sont mentionnés ici les principes généraux concernant les interactions médicamenteuses. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.1.6*.
- Voir aussi les modules e-learning "Interactions - (pas) si simples?" et "Interactions - les 'usual suspects'".
- L'effet d'un médicament peut être influencé par d'autres médicaments mais il peut aussi être influencé par l'alimentation, l'alcool et la fumée de cigarette. Pour les interactions entre les médicaments et l'alcool, nous renvoyons aux *Folia de mars 2017*.
- L'administration de plusieurs médicaments et les interactions qui s'ensuivent sont parfois souhaitables, comme c'est le cas par exemple lors du traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension et de la maladie de Parkinson.
- L'administration de deux ou plusieurs médicaments, et en particulier la polymédication, peuvent toutefois entraîner des interactions indésirables ou entraver l'observance thérapeutique. Nous nous intéressons ci-dessous surtout aux interactions indésirables dont la pertinence clinique est estimée en fonction de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. **Il est souvent difficile de prédire l'impact clinique d'une interaction**, la variabilité interindividuelle étant importante. En outre, la survenue d'interactions, ainsi que le degré de sévérité des interactions, sont fortement influencés par d'autres facteurs tels que les pathologies sous-jacentes, l'âge, la prédisposition génétique, les traitements médicamenteux concomitants, la dose et la durée d'utilisation.
- L'association de médicaments qui présentent des interactions doit toujours faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque. L'administration concomitante constitue rarement une contre-indication. Une surveillance adéquate du patient permet souvent d'administrer quand même certains médicaments de manière concomitante, moyennant néanmoins parfois un ajustement de la posologie. Il faut être particulièrement prudent lorsqu'il s'agit de médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (voir *Intro.6.2*). Lorsque l'impact peut être cliniquement significatif, la meilleure option consiste souvent à utiliser un médicament alternatif ou à arrêter (temporairement) un médicament moins nécessaire.
- Pour certains groupes de médicaments très spécialisés présentant une très forte probabilité d'interactions, il existe des sites Web utiles et libres d'accès:
 - concernant les médicaments contre le VIH www.hiv-druginteractions.org,
 - concernant les médicaments contre l'hépatite B et C www.hep-druginteractions.org,



- concernant les antitumoraux <https://www.cancer-druginteractions.org>,
- concernant les médicaments utilisés dans la COVID-19 <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Les interactions peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'importance des interactions pharmacodynamiques est souvent sous-estimée, probablement parce que contrairement aux interactions pharmacocinétiques, elles ne peuvent pas être détectées par mesure des concentrations plasmatiques.

Interactions pharmacodynamiques

- On parle d'interactions pharmacodynamiques lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments avec des aliments ou de l'alcool p.ex., entraîne une **modification de la réponse, sans que les concentrations des médicaments concernés ne soient modifiées dans l'organisme**.
- Les effets des médicaments peuvent être potentialisés ou inhibés par d'autres médicaments. Il s'agit p.ex. d'une compétition au niveau d'un récepteur (un agoniste et un antagoniste), de l'action de plusieurs médicaments sur un même organe cible (p.ex. le cerveau, entraînant une sédation excessive), ou de médicaments qui agissent à différents niveaux d'un même système (p.ex. en perturbant l'homéostasie cardio-vasculaire ou le processus normal de coagulation).
- Les interactions pharmacodynamiques sont souvent un effet de classe, alors que les interactions pharmacocinétiques sont plus souvent spécifiques à un médicament en particulier.
- Comme pour les interactions pharmacocinétiques, les interactions pharmacodynamiques sont surtout importantes pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*).

Interactions pharmacocinétiques

- On parle d'**interactions pharmacocinétiques lorsque la concentration d'un médicament est modifiée dans l'organisme** par un autre médicament ou p.ex. par l'alimentation ou par l'alcool.
- **La modification de la concentration d'un médicament dans l'organisme n'entraîne pas nécessairement une modification significative de la réponse clinique** et les modifications mineures des concentrations seront souvent sans conséquences.
- Les interactions pharmacocinétiques peuvent avoir lieu au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion d'un médicament. Il convient surtout d'être attentif aux interactions qui modifient la biodisponibilité ou entraînent une accélération ou un ralentissement du métabolisme hépatique du substrat ("médicament cible").
- Le ralentissement du métabolisme par des inhibiteurs peut renforcer la réponse, tandis que l'accélération du métabolisme par des inducteurs atténue la réponse. Les prodrogues (tels la codéine, le tamoxifène) font exception à cette règle, leur effet nécessitant la transformation en un métabolite actif: le ralentissement du métabolisme peut dans ce cas-là atténuer la réponse.
- L'augmentation de la concentration d'un médicament a évidemment plus d'importance lorsque le "médicament cible" est susceptible de provoquer des effets indésirables potentiellement fatals, tels que les médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite (*voir Intro.6.2.*). Avec ces substrats, il convient également d'être vigilant vis-à-vis d'interactions pharmacodynamiques.
- Une diminution des concentrations plasmatiques peut entraîner un échec thérapeutique, ce qui peut jouer un rôle très important avec les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite ou avec les contraceptifs par exemple.
- **Interactions impliquant le CYP450**
 - Le métabolisme hépatique des médicaments se fait principalement sous l'influence du système cytochrome P450 (CYP) dans lequel interviennent plusieurs isoenzymes CYP. Chez l'être humain, ce sont surtout les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui interviennent dans le métabolisme des médicaments fréquemment utilisés (*voir Tableau 1c. et Le Tableau 1e.*).
 - Certains médicaments sont métabolisés exclusivement ou principalement par l'une de ces isoenzymes, mais un médicament est souvent le substrat de plusieurs isoenzymes.
 - Les médicaments, l'alcool, le tabagisme, le jus de pamplemousse/pomélo et les extraits de plantes peuvent renforcer (induire) ou diminuer (inhiber) l'activité de ces isoenzymes. Certains inhibiteurs ou inducteurs sont plus puissants ou moins puissants que d'autres, leur effet dépend aussi de leur



concentration et donc de la dose utilisée. Par ailleurs, cet effet varie aussi beaucoup d'un individu à l'autre. Il est clair que l'impact d'un inhibiteur ou d'un inducteur peut être plus important si le "médicament cible" (le substrat) est métabolisé exclusivement ou principalement par une seule isoenzyme, et si la marge thérapeutique-toxique est étroite.

- Les interactions au niveau des isoenzymes CYP peuvent être étudiées *in vitro*, en mesurant les concentrations plasmatiques, ou en étudiant la réponse à un médicament. Une modification *in vitro* ou une modification de la concentration plasmatique ne donne cependant pas toujours lieu à une modification cliniquement significative de la réponse.
- **Interactions impliquant des protéines de transport membranaires**
 - La glycoprotéine P (P-gp) est une pompe dépendant de l'ATP, présente dans certaines membranes cellulaires, qui élimine des substances étrangères des cellules. La P-gp diminue l'absorption intestinale des substrats, augmente leur élimination hépatique et rénale, et diminue la diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique des substrats dans le cerveau. Les inducteurs de la P-gp diminuent les concentrations plasmatiques de leurs substrats; les inhibiteurs augmentent la concentration plasmatique de leurs substrats. Le *Tableau Id.* et Le *Tableau Ie.* reprennent les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp. Plusieurs de ces substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp le sont également pour l'isoenzyme CYP3A4.
 - À l'inverse de la P-gp, les transporteurs **OAT (organic anion transporters)** et **OATP (organic anion transporting polypeptides)** facilitent l'entrée des substrats dans la cellule. Ces transporteurs sont situés sur les membranes cellulaires de divers organes. Au niveau du rein, ces transporteurs (surtout OAT1 et OAT3) sont impliqués dans l'excrétion rénale de certains médicaments : ils diminuent les concentrations plasmatiques du médicament. Le probénicid étant un inhibiteur de l'OAT1 et de l'OAT3, il peut diminuer l'excrétion rénale de certains médicaments (par exemple, les pénicillines, certaines céphalosporines, le méthotrexate). Au niveau du foie, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 jouent un rôle important dans l'absorption de certains médicaments. La ciclosporine étant un inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, elle peut augmenter les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan. Certains inhibiteurs de la protéase du VIH (atazanavir + ritonavir ; lopinavir + ritonavir) et le roxadustat sont des inhibiteurs de l'OATP et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques des statines. Les interactions impliquant l'inhibition de l'OATP sont souvent complexes et donc imprévisibles.

Tableau Ic. Les isoenzymes CYP avec leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir *Intro.6.3.*

	Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none"> • Agomélatine, amitriptyline, anagrélide, asénapine, bendamustine, binimétinib, clomipramine, clozapine, caféine, dacarbazine, déférasirox, duloxétine, 	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir, ciprofloxacine, caféine, déférasirox, estrogènes et estroprogestatifs, éthinylestradiol, fluvoxamine, givosiran, méthoxsalène, propafénone, 	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib, binimétinib, carbamazépine, fumée de cigarettes, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, tériflunomide



	<p>flécaïvide, flutamide, frovatriptan, imipramine, léflunomide, lidocaïne, mélatonine, olanzapine, ondansétron, pirfénidone, pomalidomide, rasagiline, riluzole, ropinirole, ropivacaïne, théophylline, tizanidine, warfarine, zolmitriptan</p>	<p>stiripentol, ticlopidine, vemurafenib</p>	
CYP2B6	<ul style="list-style-type: none"> Bupropione, cyclophosphamide , éfavirenz, eskétamine, ifosfamide, méthadone, névirapine, propofol, thiotépa, tramadol (prodrogue) 	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel, ticlopidine, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazépine, cénobamate, éfavirenz, rifampicine, ritonavir
CYP2C8	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, carbamazépine, clonazépam, dabrafénib, enzalutamide, fluvastatine, ibuprofène, imatinib, lopéramide, montélukast, ozanimod, paclitaxel, pioglitazone, remdésivir, répaglinide, riociguat, roxadustat, sélexipag, tréprostiniil, tucatinib, 	<ul style="list-style-type: none"> Abirateron, clopidogrel, co-trimoxazole, déférasirox, selpercatinib, tériflunomide, triméthoprime 	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicine



	zopiclone		
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> Abrocitinib, acénocoumarol, avatrombopag, acide valproïque, bosentan, candésartan, carvédilol, célécoxib, co-trimoxazole, diclofénac, fluconazol, flurbiprofène, fluvastatine, glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, ibuprofène, indométacine, irbésartan, losartan, méloxicam, naproxène, nitisinon, phénobarbital, phenprocoumone, phénytoïne, piroxicam, rosuvastatine, siponimod, sulfaméthoxazole, tetrahydrocannabinol, torasémide, valsartan, vismodégib, warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, asciminib, capécitabine, céritinib, co-trimoxazole, fluconazole, fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, ivacaftor, miconazole, noscapine, sulfaméthoxazole, tégafur, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> Apalutamide, aprépitant, bosentan, carbamazépine, dabrafenib, enzalutamide, fosaprépitant, létermovir, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, ritonavir
CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> abrocitinib, acide valproïque, ambrisentan, brivaracétam, cannabidiol, citalopram, clopidogrel (prodogue), co-trimoxazol, diazépam, 	<ul style="list-style-type: none"> Cénobamate, esoméprazole, etravirine, fédratinib, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, isoniazide, moclobémide, modafinil, 	<ul style="list-style-type: none"> Apalutamide, efavirenz, enzalutamide, létermovir, rifampicine



	<p>escitalopram, ésoméprazole, étravirine, fédrationib, fluconazol, labétalol, lansoprazole, léflunomide, moclobémide, oméprazole, pantoprazole, pentamidine, phénobarbital, phénytoïne, proguanil, rabéprazole, sertraline, terbinafine, thalidomide, ticlopidine, triméthoprim, voriconazole, zonisamide</p>	<p>oméprazole, ticlopidine, topiramate, voriconazole</p>	
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> Almotriptan, amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvédilol, clomipramine, clonidine, clozapine, codéine (prodogue), dapoxétine, darifénacine, dextrométhorphan e, diphenhydramine, dihydrocodéine, donépézil, duloxétine, éliglustat, éthylmorphine (prodogue), fingolimod, flécaïnide, fluoxétine, fluvoxamine, galantamine, halopéridol, 	<ul style="list-style-type: none"> Abiratérone, amiodarone, bupropione, célécoxib, cinacalcet, citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fédrationib, fluoxétine, fluvoxamine, givosiran, mirabégron, moclobémide, panobinostat, paroxétine, pitolisant, propafénone, ranolazine, ritonavir, sertraline, terbinafine, vemurafenib, venlafaxine 	



	<p>imipramine, métoprolole, métoprolole, miansérine, nébivolol, nortriptyline, oxycodone, palipéridone, palonosétron, paroxétine, pitolisant, prométhazine, propafénone, propranolol, ranolazine, remdésivir, rispéridone, sertindole, tamoxifène (prodrogue), tamsulosine, tétrabénazine, timolol, toltérodine, tramadol (prodrogue), venlafaxine, vortioxétine, yohimbine</p>		
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> Abémaciclib, abiratérone, acalabrutinib, alectinib, alfentanil, alfuzosine, almotriptan, alpelisib, alprazolam, ambrisentan, amiodarone, amlodipine, anastrozole, apixaban, aprémilast, aprépitant, aripiprazole, artéméther, asciminib, atazanavir, 	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib, aprépitant (pendant les 3 jours de traitement), asciminib, atazanavir, céritinib, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, darunavir, diltiazem, entrectinib, érythromycine, fédratinib, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprenavir, 	<ul style="list-style-type: none"> Apalutamide, aprépitant (après la fin du traitement), bexaroténe, bosentan, brigatinib, carbamazépine, cénobamate, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, étravirine, fosaprépitant (après la fin du traitement), lorlatinib, lumacaftor, millepertuis, mitotane,



	<p>atogépant, atorvastatine, avanafil, avatrombopag, axitinib, bédaquiline, bétaméthasone, bexarotène, bictégravir, bortézomib, bosentan, bosutinib, brentuximab védotine, brigatinib, bromocriptine, budésonide, bupivacaïne, buprénorphine,cab azitaxel, cabergoline, cabozantinib, cannabidiol, carbamazépine, cariprazine, chlorphénamine, chlormadinone, céritinib, ciclosporine, clarithromycine, clindamycine, clobazam, clonazépam, clopidogrel, cobicistat, cobimétinib, colchicine, co- trimoxazole, crizotinib, cyclofosfamide, dabrafénib, darifénacine, darolutamide, darunavir, dasatinib, desfésotérodine, désogestrel, dexaméthasone, diénogest,</p>	<p>fosaprépitant (pendant les 3 jours de traitement), idébénone, idélalisib, imatinib, isavuconazole, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole, lapatinib, larotrectinib, létermovir, lopinavir, netupitant, nilotinib, pazopanib, pamplemousse/po mélo, posaconazole, ranolazine, ribociclib, ritonavir, roxithromycine, saquinavir, selpercatinib, stiripentol, ticagrélor, tipranavir, tucatinib, vérapamil, voriconazole</p>	<p>modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénylbutyrate de glycérol, phénytoïne, pitolisant, primidone, rifabutine, rifampicine, rifamycine, rufinamide, topiramaat (hoge dosis), vemurafenib</p>
--	--	---	---



	<p>dihydroergotamine, diltiazem, disopyramide, disulfiram, docétaxel, dolutégravir, dompéridone, donépézil, doxorubicine, dropéridol, drospirénone, dutastéride, ébastine, elbasvir, élétriptan, élexacaftor, eliglustat, elvitégravir, encorafénib, enfortumab vedotin, entrectinib, éplérénone, ergotamine, erlotinib, érythromycine, eskétamine, estradiol, estriol, estrogènes, estroprogestatifs, éthinyloestradiol, éthosuximide, étonogestrel, étoposide, éverolimus, exémestane, fédralinib, félopropine, fentanyl, fésotérodine, finastéride, finéronone, fingolimod, flurazépam, fluticasone, fosamprénavir, fosaprépitan, fostemsavir, galantamine, géfitinib,</p>		
--	---	--	--



	<p>gestodène, giltéritinib, granisétron, grazoprévir, guanfacine, halopéridol, hydrocortisone, ibrutinib, idéralisib, ifosfamide, imatinib, indacatérol, irinotécan, isavuconazole, isradipine, itraconazole, ivabradine, ivacaftor, ivermectine, ixazomib, kétoconazole, lapatinib, lansoprazole, larotrectinib, lenvatinib, lercanidipine, létrozole, lévonorgestrel, lidocaïne, lopéramide, lopinavir, loratadine, lorlatinib, luméfantrine, macitentan, maraviroc, maribavir, méfloquine, méthadone, méthylprednisolo ne, midazolam, midostaurine, mifépristone, mirabégron, modafinil, mométasone, naloxone, nétupitant, névirapine,</p>		
--	--	--	--



	<p>nicardipine, nifédipine, nilotinib, nimodipine, nirmatrelvir, nomégestrol, norelgestromine, olaparib, osimertinib, oxybutynine, oxycodone, paclitaxel, palbociclib, panobinostat, pazopanib, pérampanel, pimozide, pitolisant, ponatinib, pralsétinib, prednisone, prednisolone, progestatifs, quétiapine, ranolazine, réboxétine, quinidine, quinine, régorafénib, remdésivir, ribociclib, rifabutine, rilpivirine, rifaximine, rimégépant, riociguat, rispéridone, ritonavir, rivaroxaban, ruxolitinib, salmétérol, saquinavir, saxagliptine, selpercatinib, sertindole, sildénafl, silodosine, simvastatine, siponimod, sirolimus,</p>		
--	---	--	--



	<p>sitagliptine, solifénacine, sonidégib, sorafénib, sufentanil, sunitinib, tacrolimus, tadalafil, tamoxifène, tamsulosine, terbinafine, temsirolimus, testostérone, tezacaftor, ticagrélor, thiotépa, tiagabine, ticlopidine, tinidazole, tipranavir, tofacitinib, toltérodine, tolvaptan, topiramate, trabectédine, trastuzumab emtansine, trazodone, triamcinolone, triazolam, trimethoprim, tucatinib, ulipristal, upadacitinib, vandétanib, vardénaflil, velpatasvir, vémurafénib, vénetoclax, vérapamil, vilantérol, vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vismodégib, voriconazol, voxilaprèvir, yohimbine,</p>		
--	--	--	--



	zanubrutinib, zolpidem, zonisamide, zopiclone		
--	---	--	--

Tableau Id. Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir Intro.6.3.

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
Acalabrutinib, afatinib, alfentanil, ambrisentan, amisulpride, amitriptyline, apixaban, atazanavir, atogépant, atorvastatine, azithromycine, binimétinib, brentuximab védotine, budésone, canagliflozine, carvédilol, céritinib, cétirizine, ciclosporine, citalopram, clopidogrel, cobimétinib, colchicine, dabigatran, dabrafénib, darolutamide, dasatinib, daunorubicine, desloratidine, dexaméthasone, digoxine, diltiazem, docétaxel, dompéridone, doxorubicine, dropéridol, édoxaban, elbasvir, élétriptan, eliglustat, emtricitabine, erlotinib, érythromycine, éthinyloestradiol, étoposide, évérolimus, fentanyl, fexofénadine, fidaxomicine, fostemsavir, géfitinib, gilteritinib, glécaprévir, grazoprévir, imatinib, indacatérol, irinotécan, itraconazole, lapatinib, larotrectinib, ledipasvir, lenvatinib, linagliptine, lopéramide, loratadine, maraviroc, méfloquine, méthylprednisolone, mirabégron, mitomycine, morphine, naloxone, nilotinib, niraparib, nintédanib, nortriptyline, ondansétron, odévixibat, oséltamivir, paclitaxel, paroxétine, pibrentasvir, pralsétinib, pomalidomide, posaconazole, prednisone, raltégravir, ranolazine, rélugolix, remdésivir, rifampicine, rifaximine, rimégépant, riociguat, rispéridone, ritonavir, rivaroxaban,	Abémaciclib, amiodarone, azithromycine, brigatinib, ciclosporine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, glécaprévir, idébénone, isavuconazole, itraconazole, ivacaftor, kétoconazole, lapatinib, ledipasvir, maribavir, pibrentasvir, propafénone, ranolazine, ritonavir, saquinavir, tépotinib, ticagrélor, tucatinib, vandétanib, velpatasvir, vénétoclax, vérapamil, voxilaprévir	Apalutamide, carbamazépine, lorlatinib, millepertuis, rifampicine



saquinavir , saxagliptine, sertraline, silodosine, sirolimus , sitagliptine, sofosbuvir, sorafénib , sunitinib , tacrolimus , talazoparib , temsirolimus , ténofovir, tépotinib , ticagrélol, tipranavir, tolvaptan, topotécan , trabectédine , tucatinib , uméclidinium, velpatasvir, vénétoclax , venlafaxine, vérapamil, vilantérol, vinblastine , vincristine , vinorelbine , vismodégib , voxilaprévir		
---	--	--

Le Tableau Ie. (Liste alphabétique des substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP et P-gp)

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniques particulièrement importantes sont indiqués en caractères gras. Bien évidemment, cela ne signifie pas que les interactions avec les médicaments qui ne sont pas mis en gras soient dénuées de risques. Pour plus d'informations, voir *Intro.6.3.*

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
abémaciclib	3A4	P-gp	
abiratérone	3A4	2D6	
abrocitinib	2C9 2C19		
acalabrutinib	3A4 P-gp	3A4	1A2
acénocoumarol	2C9		
acide valproïque	2C9 2C19		
afatinib	P-gp		
agomélatine	1A2		
alectinib	3A4		
alfentanil	3A4 P-gp		
alfuzosine	3A4		
almotriptan	2D6 3A4		
alpelisib	3A4		
alprazolam	3A4		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodarone	2C8 3A4	2C9 2D6 P-gp	
amisulpiride	P-gp		
amitriptyline	1A2 2D6 P-gp		
amlodipine	3A4		
anagrélide	1A2		
anastrozole	3A4		



apalutamide			2C9 2C19 3A4 P-gp
apixaban	3A4 P-gp		
aprémilast	3A4		
aprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
aripiprazole	2D6 3A4		
artéméther	3A4		
asciminib	3A4	3A4 2C9	
asénapine	1A2		
atazanavir	3A4 P-gp	3A4	
atogépant	3A4 P-gp		
atomoxétine	2D6		
atorvastatine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4		
avatrombopag	2C9 3A4		
axitinib	3A4		
azithromycine	P-gp	P-gp	
bédaquiline	3A4		
bendamustine	1A2		
bétaméthasone	3A4		
bexarothène	3A4		3A4
bictégravir	3A4		
binimetinib	1A2 P-gp		
bortézomib	3A4		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
bosutinib	3A4		
brentuximab védotine	3A4 P-gp		
brigatinib	3A4	P-gp	3A4
brivaracétam	2C19		
bromocriptine	3A4		
budésonide	3A4 P-gp		
bupivacaïne	3A4		
buprénorphine	3A4		
bupropione	2B6	2D6	



cabazitaxel	3A4		
cabergoline	3A4		
cabozantinib	3A4		
canagliflozine	P-gp		
candésartan	2C9		
cannabidiol	2C19, 3A4		
caféine	1A2	1A2	
capécitabine		2C9	
carbamazépine	2C8 3A4		1A2 2B6 2C9 3A4 P-gp
cariprazine	3A4		
carvédilol	2C9 2D6 P-gp		
célécoxib	2C9	2D6	
cénobamate		2C19	2B6 3A4
céritinib	3A4 P-gp	2C9 3A4	
cétirizine	P-gp		
chlorphénamine	3A4		
chlormadinone	3A4		
ciclosporine	3A4 P-gp	P-gp	
cinacalcet		2D6	
ciprofloxacine		1A2	
citalopram	2C19 P-gp	2D6	
clarithromycine	3A4	3A4 P-gp	
clindamycine	3A4		
clobazam	3A4		
clomipramine	1A2 2D6		
clonazépam	2C8 3A4		
clonidine	2D6		
clopidogrel (prodrogue)	2C19 3A4 P-gp	2B6 2C8	
clozapine	1A2 2D6		
cobicistat	3A4	2D6 3A4	
cobimétinib	3A4 P-gp		
codéine (prodrogue)	2D6		
colchicine	3A4 P-gp		
co-trimoxazole	2C9 2C19 3A4	2C8 2C9	



crizotinib	3A4	3A4	
cyclophosphamide	2B6, 3A4		
dabigatran	P-gp		
dabrafénib	2C8 3A4 P-gp		2C9, 3A4
dacarbazine	1A2		
dapoxétine	2D6		
darifénacine	2D6 3A4		
darunavir	3A4	3A4	
darolutamide	3A4 P-gp		
dasatinib	3A4 P-gp		
daunorubicine	P-gp		
déférasirox	1A2	1A2 2C8	
desfésotérodine	3A4		
desloratadine	P-gp		
désogestrel	3A4		
dexaméthasone	3A4 P-gp		
dextrométhorphan	2D6		
diazépam	2C19		
diclofénac	2C9		
diénogest	3A4		
digoxine	P-gp		
dihydroergotamine	3A4		
dihydrocodéine	2D6		
disulfiram	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
diphenhydramine	2D6	2D6	
disopyramide	3A4		
docétaxel	3A4 P-gp		
dolutégravir	3A4		
dompéridone	3A4 P-gp		
donépézil	2D6 3A4		
doxorubicine	3A4 P-gp		
dropéridol	3A4 P-gp		
drosprénone	3A4		



duloxétine	1A2 2D6	2D6	
dutastéride	3A4		
ébastine	3A4		
édoxaban	P-gp		
éfavirenz	2B6		2B6 2C19 3A4
elbasvir	3A4 P-gp		
élériptan	3A4 P-gp		
élexacaftor	3A4		
éliglustat	2D6 3A4 P-gp		
élvitégravir	3A4		
emtricitabine	P-gp		
encorafénib	3A4		
enfortumab vedotin	3A4		
entrectinib	3A4	3A4	
enzalutamide	2C8		2C9 2C19 3A4
éplérénone	3A4		
ergotamine	3A4		
erlotinib	3A4 P-gp		
érythromycine	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
escitalopram	2C19	2D6	
eskétamine	2B6 3A4		
ésoméprazole	2C19	2C19	
estradiol	3A4		
estriol	3A4		
estrogènes	3A4	1A2	
estroprogestatifs	3A4	1A2	
éthinyloestradiol	3A4 P-gp	1A2	
éthosuximide	3A4		
éthylmorphine (prodrogue)	2D6		
étonogestrel	3A4		
étoposide	3A4 P-gp		
étravirine	2C19	2C19	3A4
évérolimus	3A4 P-gp		
exémestan	3A4		



fédératinib	3A4	2C19 2D6 3A4	
félodipine	3A4		
fentanyl	3A4		
fésotérodine	3A4		
fexofénadine	P-gp		
fidaxomicine	P-gp		
finastéride	3A4		
finérénone	3A4		
fingolimod	2D6 3A4		
flécaïnide	1A2 2D6		
fluconazole	2C9, 2C19	2C9 2C19 3A4	
fluoxétine	2D6	2C9 2C19 2D6 3A4	
fluorouracil		2C9	
flurazépam	3A4		
flurbiprofène	2C9		
flutamide	1A2		
fluticasone	3A4		
fluvastatine	2C8 2C9	2C9	
fluvoxamine	2D6	1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
fosamprénavir	3A4	3A4	
fosaprépitant	3A4	3A4 (pendant les 3 jours de traitement)	2C9 3A4 (après la fin du traitement)
fostemsavir	3A4 P-gp		
frovatriptan	1A2		
fumée de cigarettes			1A2
galantamine	2D6 3A4		
géfitinib	3A4		
gestodène	3A4		
giltéritinib	3A4 P-gp		
givosiran		1A2 2D6	
glécaprévir	P-gp	P-gp	
glibenclamide	2C9		
gliclazide	2C9		
glimépiride	2C9		



glipizide	2C9		
gliquidone	2C9		
granisétron	3A4		
grazoprévir	3A4 P-gp		
guanfacine	3A4		
halopéridol	2D6 3A4		
hydrocortisone	3A4		
ibuprofène	2C8 2C9		
ibrutinib	3A4		
idébénone		3A4 P-gp	
idélalisib	3A4	3A4	
ifosfamide	2B6 3A4		
imatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4	
imipramine	1A2 2D6		
indacatérol	3A4 P-gp		
indométacine	2C9		
irbésartan	2C9		
irinotécan	3A4 P-gp		
isavuconazole	3A4	3A4, P-gp	
isoniazide		2C19	
isradipine	3A4		
itraconazole	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ivabradine	3A4		
ivacaftor	3A4	2C9 3A4 P-gp	
ivermectine	3A4		
ixazomib	3A4		
kétoconazole	3A4	3A4 P-gp	
labétalol	2C19		
lansoprazole	2C19 3A4		
lapatinib	3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp	
larotrectinib	3A4 P-gp	CYP3A4	
lédipasvir	P-gp	P-gp	
léflunomide	1A2 2C19		
lenvatinib	3A4 P-gp		



lercanidipine	3A4		
létermovir		3A4	2C9 2C19
létrozole	3A4		
lévonorgestrel	3A4		
lidocaïne	1A2, 3A4		
linagliptine	P-gp		
lopéramide	2C8 3A4 P-gp		
lopinavir	3A4	3A4	
loratidine	3A4 P-gp		
lorlatinib	3A4		3A4 P-gp
losartan	2C9		
lumacaftor			3A4
luméfántrine	3A4		
macitentan	3A4		
maraviroc	3A4 P-gp		
maribavir	3A4	P-gp	
méfloquine	3A4 P-gp		
mélatonine	1A2		
méloxicam	2C9		
méthadone	2B6 3A4		
méthoxsalène		1A2	
méthylprednisolone	3A4 P-gp		
métoclopramide	2D6		
métoprolol	2D6		
miansérine	2D6		
miconazole		2C9	
midazolam	3A4		
millepertuis			3A4 P-gp
midostaurine	3A4		
mifépristone	3A4		
mirabégron	3A4 P-gp	2D6	
mitomycine	P-gp		
mitotane			3A4
moclobémide	2C19	2C19 2D6	



modafinil	3A4	2C19	3A4
mométasone	3A4		
montélukast	2C8		
morphine	P-gp		
naloxone	3A4 P-gp		
naproxène	2C9		
nébivolol	2D6		
nétupitant	3A4	3A4	
névirapine	2B6 3A4		3A4
nicardipine	3A4		
nifédipine	3A4		
nilotinib	3A4 P-gp	3A4	
nimodipine	3A4		
nintédanib	P-gp		
niraparib	P-gp		
nirmatrelvir	3A4		
nitisinon	2C9		
nomégestrol	3A4		
norelgestromine	3A4		
norfloxacin		1A2	
nortriptyline	2D6 P-gp		
noscapine		2C9	
odévixibat	P-gp		
olanzapine	1A2		
olaparid	3A4		
oméprazole	2C19	2C19	
ondansétron	1A2 P-gp		
oséltamivir	P-gp		
osimertinib	3A4		
ozanimod	2C8		
oxcarbazépine			3A4
oxybutynine	3A4		
oxycodone	2D6 3A4		
paclitaxel	2C8 P-gp 3A4		



palbociclib	3A4		
panobinostat	3A4	2D6	
palipéridone	2D6		
pamplemousse		3A4	
palonosétron	2D6		
pantoprazole	2C19		
paroxétine	2D6 P-gp	2D6	
pazopanib	3A4	3A4	
phénobarbital	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4
phenprocoumone	2C9		
phénytoïne	2C9 2C19		1A2 2C9 3A4
pentamidine	2C19		
pérampanel	3A4		
phénylbutyrate de glycérol			3A4
pibrentasvir	P-gp	P-gp	
pimozide	3A4		
pioglitazone	2C8		
pirfénidone	1A2		
piroxicam	2C9		
pitolisant	3A4 2D6	2D6	3A4
pomalidomide	1A2 P-gp		
pomélo		3A4	
ponatinib	3A4		
posaconazole	P-gp	3A4	
pralsétinib	3A4 P-gp		
prednisone	3A4 P-gp		
prednisolone	3A4		
primidone			1A2 2C9 3A4
progestatifs	3A4		
proguanil	2C19		
prométhazine	2D6		
propafénone	2D6	1A2 2D6 P-gp	
propofol	2B6		
propranolol	2D6		



quétiapine	3A4		
quinidine	3A4		
quinine	3A4		
rabéprazole	2C19		
raltégravir	P-gp		
ranolazine	2D6 3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	
rasagiline	1A2		
répaglinide	2C8		
reboxétine	3A4		
régorafénib	3A4		
rélugolix	P-gp		
remdésivir	2C8 2D6 3A4		
ribociclib	3A4	3A4	
rifabutine	3A4		3A4
rifampicine	P-gp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
rifamycine			3A4
rifaximine	3A4 P-gp		
riluzole	1A2		
rilpivirine	3A4		
rimégé pant	3A4 P-gp		
riociguat	2C8 3A4 P-gp		
rispéridone	2D6 3A4 P-gp		
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	2B6 2C9
rivaroxaban	3A4 P-gp		
ropinirole	1A2		
ropivacaïne	1A2		
rosuvastatine	2C9		
roxadustat	2C8		
roxithromycine		3A4	
rufinamide			3A4
ruxolitinib	3A4		
salmétérol	3A4		
saquinavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp	



saxagliptine	3A4 P-gp		
sélexipag	2C8		
selpercatinib	3A4	2C8 3A4	
sertindole	2D6 3A4		
sertraline	2C19 P-gp	2D6	
sildénafil	3A4		
silodosine	3A4 P-gp		
simvastatine	3A4		
siponimod	2C9 3A4		
sirolimus	3A4 P-gp		
sitagliptine	3A4 P-gp		
sofosbuvir	P-gp		
solifénacine	3A4		
sonidégib	3A4		
sorafénib	3A4 P-gp		
stiripentol		1A2 3A4	
sufentanil	3A4		
sulfaméthoxazole	2C9	2C9	
sunitinib	3A4 P-gp		
tacrolimus	3A4 P-gp		
tadalafil	3A4		
talazoparib	P-gp		
tamoxifène (prodrogue)	2D6 3A4		
tamsulosine	2D6 3A4		
tégafur		2C9	
temsirolimus	3A4 P-gp		
ténofovir	P-gp		
tépotinib	P-gp	P-gp	
terbinafine	2C19 3A4	2D6	
tériflunomide		2C8	1A2
testostérone	3A4		
tétrabénazine	2D6		
tétrahydrocannabinol	2C9		
tezacaftor	3A4		



thalidomide	2C19		
théophylline	1A2		
thiotépa	2B6 3A4		
tiagabine	3A4		
ticagrélor	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ticlopidine	2C19 3A4	1A2 2B6 2C19	
timolol	2D6		
tinidazol	3A4		
tipranavir	3A4 P-gp	3A4	
tizanidine	1A2		
tofacitinib	3A4		
toltérodine	2D6 3A4		
tolvaptan	3A4 P-gp		
topiramate	3A4	2C19	
topotécan	P-gp		
torasémide	2C9		
trabectédine	3A4 P-gp		
tramadol (prodrogue)	2B6 2D6		
trastuzumab emtansine	3A4		
trazodone	3A4		
tréprostiniil	2C8		
triamcinolone	3A4		
triazolam	3A4		
triméthopriime	2C19 3A4	2C8	
tucatinib	2C8 3A4 P-gp	3A4 P-gp	
ulipristal	3A4		
uméclidinium	P-gp		
upadacitinib	3A4		
valsartan	2C9		
vandétanib	3A4	P-gp	
vardénafil	3A4		
velpatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
vémurafénib	3A4	2D6	3A4
vénétoclax	3A4 P-gp	P-gp	



venlafaxine	2D6 P-gp	2D6	
vérapamil	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
vilantérol	3A4 P-gp		
vinblastine	3A4 P-gp		
vincristine	3A4 P-gp		
vindésine	3A4		
vinorelbine	3A4 P-gp		
vismodégib	2C9 3A4 P-gp		
voriconazole	2C19 3A4	2B6 2C9 2C19 3A4	
vortioxétine	2D6		
voxilaprèvir	3A4 P-gp	P-gp	
warfarine	1A2 2C9		
yohimbine	2D6 3A4		
zanubritinib	3A4		
zolmitriptan	1A2		
zolpidem	3A4		
zonisamide	2C19 3A4		
zopiclone	2C8 3A4		

Intro 6.4. Médicaments pendant la grossesse

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.1.5*.
- Voir aussi *Folia de décembre 2006* et *Folia de février 2019*.
- En période pré- et périconceptionnelle (jusqu'à la fin du 1er trimestre), de l'acide folique est administré pour prévenir les anomalies du tube neural (voir *14.2.2.6*).
- Certains vaccins sont explicitement recommandés aux femmes enceintes par le Conseil Supérieur de la Santé: le vaccin contre la grippe (voir *12.1.1.5*), le vaccin contre la coqueluche (voir *12.1.2.3*), le vaccin contre la COVID-19 (voir *12.1.1.16*) et, en l'absence d'une vaccination antérieure, la primovaccination contre le tétanos (voir *12.1.2.1*).
- Lorsqu'un traitement médicamenteux est réellement justifié chez une femme enceinte, il convient d'en évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître. Dans un certain nombre de cas, les bénéfices du traitement (chronique) l'emportent sur les risques éventuels (p.ex. en cas d'épilepsie ou d'asthme sévère).
- Dans la mesure du possible, on choisira un médicament qui a déjà fréquemment été utilisé et qui bénéficie d'un long recul d'utilisation, et n'ayant été associé à aucun effet nocif. En période de grossesse, sont par exemple considérés comme choix le plus sûr: le paracétamol en cas de fièvre ou de douleur, et les pénicillines en cas d'infections. Dans tous les cas, on recherchera toujours la dose la plus faible possible et on s'efforcera de limiter autant que possible la durée du traitement.
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) adopte souvent une position défensive (p.ex. "ne pas utiliser faute de données suffisantes") et, pour un même principe actif, les RCP des différentes spécialités émettent parfois des avis différents pour un même problème (allant d'une contre-indication absolue à



l'utilisation "si les bénéfices escomptés l'emportent sur le risque"). Le CBIP utilise donc d'autres sources que le RCP comme source principale pour les avertissements repris dans le Répertoire (*voir Intro.2.1.5.*).

- **Terminologie.** Le terme "tératogène" signifie classiquement qu'il existe un risque d'anomalies congénitales structurelles (absence ou malformation d'un organe), mais de plus en plus souvent, ce terme est également utilisé en cas de risque de troubles fonctionnels (perturbation de la maturation ou du fonctionnement d'un organe). Le terme "embryotoxique/foetotoxique" fait référence à un effet toxique sur le développement embryo-foetal, y compris la mort et les anomalies congénitales (structurelles et fonctionnelles), mais aussi à la toxicité due aux effets pharmacologiques du médicament chez l'enfant à naître et chez le nouveau-né (complications périnatales).
- **Risque de base.** Toute femme enceinte présente un risque de base de 10 à 15 % d'avoir une fausse couche et un risque de 2 à 4 % d'avoir un bébé avec une anomalie congénitale, même en l'absence de prise médicamenteuse. En administrant un médicament à une femme enceinte, il faut donc se demander si ce médicament augmente le risque de base.
- **Problématique.** Un effet nocif sur l'enfant à naître n'a été démontré de façon certaine que pour quelques médicaments (voir plus loin). Pour la plupart des médicaments, la situation n'est pas claire et l'innocuité ne peut être garantie : par exemple, l'expérience chez l'être humain est inexistante ou insuffisante (c'est particulièrement le cas des médicaments récemment introduits), ou seules des anomalies anecdotiques ont été signalées, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions. Souvent, il n'existe que des informations provenant d'études chez l'animal: elles ne peuvent être extrapolées à l'être humain que dans une mesure très limitée, mais peuvent donner une notion des mécanismes de toxicité. En règle générale, une augmentation de la posologie et/ou de la durée de traitement va de pair avec une augmentation du risque d'anomalies congénitales et de troubles fonctionnels. Certains médicaments ou leurs métabolites peuvent s'avérer nocifs s'ils sont pris avant la conception. Cela peut être le cas des médicaments à longue demi-vie (p.ex. l'acitrétine).
- Le risque lié à la prise d'un médicament dépend souvent du **stade de la grossesse**. Il faut noter que les médicaments embryotoxiques/foetotoxiques à longue demi-vie (tels que l'acitrétine, l'amiodarone) doivent être arrêtés bien avant la conception.
 - Au cours du **premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**, deux périodes sont importantes.
 - La **période entre la conception et l'implantation complète** (période d'environ deux semaines post-conception, donc jusqu'à environ 28 jours après le premier jour des dernières menstruations). S'il y a exposition à un tératogène pendant cette période, le principe du "tout ou rien" s'applique probablement toujours: soit l'exposition est suivie d'une fausse couche, soit d'une grossesse présentant le même risque de base d'avoir un enfant atteint d'anomalies congénitales que dans une grossesse non exposée.
 - La **suite du premier trimestre de la grossesse (en principe, jusqu'à 12 semaines après le premier jour des dernières menstruations)**. En cas d'administration pendant cette période, il existe pour un certain nombre de médicaments un risque démontré d'anomalies structurelles: c'est le cas par exemple de certains antiépileptiques (le risque étant le plus grand avec l'acide valproïque), de plusieurs antitumoraux, du méthotrexate (même utilisé à faibles doses dans les affections inflammatoires), des antagonistes de la vitamine K, des hormones sexuelles, de certains immunosuppresseurs (p.ex. immunoglobulines antilymphocytaires, acide mycophénolique, évérolimus et sirolimus), du misoprostol, des rétinoïdes oraux (p.ex. acitrétine, isotrétinoïne), du thalidomide (et par analogie également le lénalidomide et le pomalidomide), de la vitamine A à doses élevées, du finastéride et du dutastéride, et du lithium.
 - Administrés au cours du **deuxième trimestre (en principe semaine 13 à 26 de la grossesse) et du troisième trimestre (en principe semaine 27 à 40 de la grossesse)**, certains médicaments peuvent provoquer des troubles fonctionnels. C'est le cas par exemple des IECA, des sartans, des antagonistes de la vitamine K, des β -bloquants, des AINS, des salicylés, des tétracyclines, des antithyroïdiens et de l'amiodarone.



- L'utilisation au cours des **dernières semaines de la grossesse** d'hypnotiques, d'anxiolytiques, d'opioïdes, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut entraîner des effets pharmacologiques nocifs chez le nouveau-né, notamment des symptômes de sevrage.
- En cas d'administration **peu de temps avant l'accouchement**, certains médicaments peuvent influencer les contractions (p.ex. effet inhibiteur sur les contractions avec les β -mimétiques) ainsi que les saignements (p.ex. augmentation avec les ISRS, les IRSN, la vortioxétine; c'est également le cas avec l'acide acétylsalicylique et les AINS, mais l'acide acétylsalicylique à forte dose et les AINS sont contre-indiqués pendant le troisième trimestre de la grossesse).
- Les médicaments administrés à la mère **pendant l'accouchement** peuvent poser des problèmes aigus chez le nouveau-né. C'est notamment le cas des opioïdes et des anesthésiques par voie locale et systémique.
- On s'intéresse également de plus en plus à la possibilité d'une tératologie comportementale ou *behavioural teratology*, c.-à-d. des effets à long terme sur le cerveau et le comportement, en cas de traitement médicamenteux en période de grossesse. Jusqu'à présent, ceci a surtout été décrit avec certains antiépileptiques (surtout l'acide valproïque, le phénobarbital et la phénytoïne), le risque paraissant le plus important avec l'acide valproïque [voir *Folia de mars 2015*].

Intro 6.5. Médicaments pendant l'allaitement

- Sont expliqués ci-dessous les principes généraux concernant l'utilisation des médicaments pendant l'allaitement. Pour savoir comment ces principes généraux sont appliqués dans le Répertoire, voir *Intro.2.1.5*.
- Voir *Folia de décembre 2006*.
- Certains médicaments possédant une **toxicité organique intrinsèque** et étant excrétés dans le lait maternel à des concentrations élevées, sont en principe contre-indiqués pendant la période d'allaitement: p.ex. les antitumoraux, le lithium.
- La prudence est également de rigueur avec les médicaments **ayant un effet sédatif**: p.ex. les opioïdes, les benzodiazépines et les *Z-drugs*, et les antihistaminiques sédatifs.
- La plupart des médicaments peuvent être utilisés pendant la période d'allaitement à condition de **surveiller** l'enfant; il est important de poursuivre l'allaitement dans la mesure du possible.
- Le **moment de la prise du médicament** est important, surtout en cas de prise unique ou occasionnelle. Pour les médicaments à courte durée d'action (courte demi-vie ou sans libération prolongée), il est conseillé d'administrer le médicament immédiatement après l'allaitement: comme la concentration du médicament dans le lait maternel suit généralement la concentration dans le plasma, on évite ainsi le pic de concentration lors de l'allaitement suivant.
- Certains médicaments **stimulent la lactation** (les antagonistes dopaminergiques tels que la dompéridone, le métoclopramide, les antipsychotiques). La dompéridone est parfois utilisée pour favoriser la lactation, mais la question de savoir si cela présente des avantages cliniquement pertinents est controversée [voir *Folia de novembre 2017*].
- D'autres médicaments, tels que la cabergoline, un agoniste dopaminergique, **inhibent la lactation**, mais leur place est limitée (voir 6.8.).

Intro 7. Intoxications médicamenteuses et urgences médicales

Intro 7.1. Intoxications médicamenteuses

Voir 20.1. (pour les antidotes) et les *Folia de janvier 2011*.

Pour toute information, on peut contacter à tout moment le Centre Antipoisons (**tél. 070 245 245**). Le Centre Antipoisons dispose également d'une réserve de certains antidotes (plus d'informations via www.poissoncentre.be).

Une prise en charge méthodique et un traitement s'imposent.

- Il convient en premier lieu de contrôler les *fonctions vitales* et de prendre si nécessaire les mesures classiques de



soutien. Une diminution de l'état de conscience due à une hypoglycémie, au monoxyde de carbone ou à des morphiniques doit être immédiatement repérée et traitée de manière adéquate. Cela vaut aussi pour les convulsions provoquées par des intoxications.

- La *gravité* de l'intoxication doit ensuite être évaluée: identification du médicament, quantité et moment de la prise, prise concomitante d'autres substances, telles que drogues ou alcool. Les informations obtenues à l'anamnèse ne sont cependant pas toujours fiables, en particulier en cas d'auto-intoxication intentionnelle, et la gravité de la situation peut être sous-estimée. Les renseignements obtenus à partir de l'examen clinique sont également importants. Il faut toutefois être attentif au fait que l'absence de symptômes peut être faussement rassurante (p.ex. en cas d'intoxication au paracétamol). En cas d'intoxication intentionnelle, une évaluation et une aide psychiatriques urgentes s'imposent.

- Il existe des *antidotes spécifiques* pour un nombre limité d'intoxications. Les antidotes spécifiques sont administrés en milieu hospitalier, rarement en première ligne. Les hôpitaux prenant en charge des cas d'intoxication aiguë doivent bien entendu disposer d'une série d'antidotes. Le Centre Antipoisons peut aider la pharmacie hospitalière à établir une liste des antidotes les plus appropriés au traitement des intoxications aiguës. Les antidotes autorisés en tant que médicaments sont mentionnés dans le chapitre 20.1.

- Certaines techniques permettent de contrecarrer l'absorption gastro-intestinale de médicaments ou d'en accélérer l'élimination. En l'absence d'études randomisées contrôlées, les recommandations suivantes ont été établies sur base d'un consensus d'experts.

- Le *charbon activé*, comme médicament adsorbant, est utile en cas d'ingestion orale d'une quantité potentiellement dangereuse d'un toxique s'il est administré dans l'heure qui suit l'intoxication; un intérêt éventuel en cas d'administration plus tardive n'est pas exclu. En cas d'intoxication avec un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée, le charbon activé peut encore être utile plusieurs heures après la prise. Il convient de tenir compte d'un risque de pneumonie d'aspiration avec le charbon activé chez les patients présentant une diminution de l'état de conscience ou des vomissements.
- Le *lavage gastrique* ne peut pas être effectué de manière systématique. Des facteurs tels que la gravité de l'intoxication, la probabilité que le lavage gastrique entraîne l'élimination d'une quantité cliniquement significative du médicament (entre autres en fonction du délai après la prise) et le risque de la procédure (entre autres aspiration, traumatisme de l'œsophage) doivent être pris en considération.
- Le *déclenchement de vomissements au moyen de sirop d'ipeca* n'a plus de place.
- Un *lavage intestinal* par du polyéthylène glycol est parfois proposé dans certaines intoxications par des médicaments à libération prolongée.
- L'utilisation de *laxatifs* dans les intoxications n'est pas argumentée.
- Une *diurèse forcée* au moyen de diurétiques de l'anse (voir 1.4.1.2.) est rarement indiquée.
- Une *hémodialyse* et *d'autres techniques d'épuration* peuvent être utiles dans un nombre limité d'intoxications.
- L'*administration intraveineuse d'une émulsion lipidique* peut être utile dans les intoxications sévères aux anesthésiques locaux; la place dans d'autres intoxications n'est pas clairement établie.
- Dans certaines intoxications, on peut également utiliser du glucose hypertonique avec de l'insuline.

Intro 7.2. Médicaments de la trousse d'urgence du généraliste

Il n'est pas facile de déterminer le contenu rationnel d'une trousse d'urgence. Le choix repose dès lors en grande partie sur l'expérience personnelle. Les exigences d'un médecin pratiquant à proximité d'un hôpital disposant d'un service d'urgence spécialisé et d'un service d'aide médicale urgente (SAMU) seront différentes de celles d'un médecin pratiquant loin d'un tel hôpital. Il faut aussi insister sur les exigences de conservation de certains médicaments, ainsi que sur la nécessité de respecter les dates de péremption.

Le pharmacien peut délivrer des médicaments à usage humain pour la trousse d'urgence d'un prescripteur s'ils ont été prescrits sur un document papier original, daté et signé, reprenant le nom et l'adresse du prescripteur, ainsi que la mention "trousse d'urgence" (AR du 21 janvier 2009).

Un contenu-type d'une trousse d'urgence destinée au généraliste est proposé dans le *Tableau 1f*. La liste ne retient



dans chaque cas qu'un seul produit parmi d'autres possibilités parfois nombreuses, ce qui n'exclut évidemment pas d'autres choix. Il va de soi qu'il est utile d'avoir à disposition des aiguilles et des seringues, un cathéter périphérique ainsi qu'une chambre d'expansion; dans certains cas, une aiguille de perfusion et une solution de perfusion, et éventuellement de l'oxygène sous forme liquide avec un masque à oxygène, peuvent aussi être utiles.

Le Groupe de Travail "Développement Recommandations de Bonne Pratique Première Ligne" a publié un guide de pratique clinique concernant l'utilisation de la trousse d'urgence: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 1)" (Cloetens H et al., 13/11/2020; via ebp-guidelines.be ou le site Web de *Domus Medica*) et « Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2) » (Cloetens H et al., 21/09/2022; via ebp-guidelines.be).

Tableau If. Médicaments de la trousse d'urgence

<i>AINS</i>	diclofénac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
<i>Analgésiques</i>	- paracétamol (oral) - morphine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v)
<i>Antagoniste des opioïdes</i>	naloxone amp. 0,4 mg/1 ml (i.m.-i.v.)
<i>Antiagrégant</i>	acide acétylsalicylique 160 - 325 mg comprimés, de préférence sous forme soluble
<i>Vasodilatateur</i>	dinitrate d'isosorbide compr. (sublingual) 5 mg
<i>Agitation (sans signes de psychose ni suspicion de psychose)</i>	lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet® midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml (ou 5 mg/5ml)
<i>Antiémétique</i>	métoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Antiépileptiques</i>	midazolam amp. i.m. 15 mg/3 ml; enfants : - enfants < 25 kg: midazolam amp. i.m. 5 mg/5 ml (les ampoules peuvent aussi être administrées par voie buccale, mais il s'agit d'une utilisation <i>off-label</i>); - enfants jusqu'à 18 ans : aussi midazolam solution buccale (ser. préremplie) ou éventuellement diazépam amp. 10 mg/2 mg via rectiole
<i>Anticholinergique</i>	p.ex. bipéridène 5 mg/1 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)
<i>Antihistaminique par voie parentérale</i>	p.ex. clémastine 2 mg/2 ml amp. (non disponible en Belgique, envisager importation)
<i>Antipsychotique</i>	halopéridol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) rispéridone compr. (séc.) 1 mg ou 2 mg
<i>Anxiolytique</i>	benzodiazépine à durée d'action intermédiaire (oral), p.ex. lorazépam compr. 1 mg et 2,5 mg Expidet®
<i>Bronchodilatateurs</i>	- salbutamol pour inhalation en flacon pressurisé - ipratropium pour inhalation en flacon pressurisé
<i>Corticostéroïdes</i>	- méthylprednisolone amp. 40 mg/ml et 125 mg/2 ml (i.m. - i.v.) (de préférence sans agent conservateur) et compr. 32 mg (oral)



	- bétaméthasone gouttes 0,5 mg/ml (oral)
Diurétique	furosémide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
Médicaments hyperglycémisants	- glucagon amp. 1 mg/1 ml Hypokit (i.m. - i.v. - s.c.) ou poudre unidosé nasale (3 mg) - glucose amp. 3 ou 5 g/10 ml (i.v.) ou perfusion 10%
Ocytocique	ocytocine amp. 10 U/1 ml (i.m. ou i.v. lente)
Sympathicomimétique	Adrénaline (syn. épinéphrine) amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) ou en seringue préremplie, ou seringue auto-injectable pour adultes et seringue auto-injectable pour enfants

Intro 7.3. Traitement des réactions anaphylactiques

- Les réactions anaphylactiques sont toujours potentiellement fatales. La survenue d'une réaction anaphylactique doit être considérée comme une urgence, et il convient dans la pratique ambulatoire d'appeler les services de secours au numéro 112.
- Parmi les **médicaments susceptibles de provoquer des réactions anaphylactiques**, on compte: les IECA et les sartans, les pénicillines, les céphalosporines, l'acide acétylsalicylique, les AINS, les agents chimiothérapeutiques, les produits de contraste, les anesthésiques locaux, les vaccins (*voir 12.1.* > Précautions particulières). Des réactions croisées sont possibles, par exemple entre les différentes pénicillines, entre les différents AINS ou entre les pénicillines et certaines céphalosporines.
- Les β -bloquants peuvent aggraver l'évolution d'une réaction anaphylactique et diminuer la réponse à l'adrénaline.
- **Prise en charge de l'anaphylaxie** [source: "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (2020, WOREL, Ebpracticenet)]:
 - **En cas de problèmes hémodynamiques ou de problèmes respiratoires, une prise en charge en urgence est nécessaire.**
 - **L'adrénaline (syn. épinéphrine) est l'élément essentiel du traitement et doit être administrée immédiatement en cas de suspicion de choc anaphylactique.**
 - **Formes pharmaceutiques (voir 1.9.1.):**
 - L'adrénaline est disponible sous forme d'ampoules de 1 ml contenant 0,4 mg ou 1 mg d'adrénaline.
 - L'adrénaline est également disponible sous forme de seringues auto-injectables (stylo prérempli) à usage intramusculaire contenant 0,15 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant <20 kg) ou contenant 0,3 mg adrénaline/dose (pour l'usage chez l'enfant >20 kg et l'adulte), ce qui peut être utile par exemple pour les personnes avec une allergie connue aux piqûres d'abeilles, de guêpes ou de bourdons, aux cacahuètes, ou aux poissons et aux crustacés (*voir 1.9.1.*). Les patients et leur entourage doivent toutefois recevoir des instructions en ce qui concerne la dose à utiliser et la manière de procéder [*voir Folia de février 2013*]. Les médecins et autres professionnels de la santé rarement confrontés aux réactions anaphylactiques peuvent utiliser des seringues auto-injectables. Nota bene : les seringues auto-injectables ont une durée de conservation limitée (de 19 mois à 2 ans, selon la spécialité).
 - **Effets indésirables:** l'adrénaline peut être associée à des effets indésirables tels qu'une ischémie myocardique, des arythmies cardiaques et une crise hypertensive, mais ceux-ci sont rares en cas d'administration intramusculaire de doses correctes.
 - **Voie d'administration:**
 - L'administration intramusculaire au niveau de la face latérale de la cuisse est à préférer à



l'administration sous-cutanée en raison d'une meilleure absorption en cas d'hypotension.

- Une injection intraveineuse ne peut être effectuée que par une équipe spécialisée; pour ce faire, la solution d'adrénaline doit d'abord être diluée (à 1/10.000) et l'injection doit se faire lentement, sous monitoring cardiaque.
- Dose d'adrénaline: voir *Tableau Ig*.

Tableau Ig. Dose d'adrénaline

- De l'**oxygène** est administré à haut débit au moyen d'un masque à oxygène, s'il est disponible.
- L'inhalation de **β2-mimétiques à courte durée d'action** est recommandée pour soulager les symptômes respiratoires dus à la bronchoconstriction, en cas d'effet insuffisant de l'adrénaline sur la bronchoconstriction.
- Les corticostéroïdes ne sont plus considérés comme un élément essentiel de la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Il n'est pas suffisamment prouvé que les corticostéroïdes aient un effet positif sur la mortalité, et les données probantes concernant leur capacité à raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et à empêcher une détérioration tardive, sont de faible qualité. Le "Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins" (2020, *WOREL, Ebpracticenet*) conclut que l'administration d'un corticostéroïde peut être "envisagée", mais son administration par le médecin généraliste n'est pas considérée prioritaire. Si l'on décide d'administrer un corticostéroïde, la méthylprednisolone est recommandée à la dose de 2 mg/kg, jusqu'à un maximum de 125 mg par voie intramusculaire (de préférence sans conservateur), ou 32 mg par voie orale.
- Un *antihistaminique H1* est généralement aussi administré, *par voie orale ou parentérale*, en cas d'urticaire, d'œdème et/ou de démangeaisons. Ce traitement a toutefois peu d'effet sur l'hypotension et le bronchospasme, et n'a donc pas de place dans la prise en charge urgente des réactions anaphylactiques.
- Une réaction allergique qui se limite à des symptômes cutanés ne répond pas à la définition d'anaphylaxie. S'il n'y a que des symptômes cutanés, l'administration d'adrénaline n'est pas nécessaire et un antihistaminique H1 par voie orale ou intramusculaire, éventuellement associé à un corticostéroïde par voie orale ou intramusculaire, est souvent suffisant.